



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Vinícius Alexandre Wippel

Efeitos analgésicos e antidepressivos da infusão aquosa de *Psilocybe cubensis* em modelo animal de fibromialgia

Florianópolis

2025

Vinícius Alexandre Wippel

Efeitos analgésicos e antidepressivos da infusão aquosa de *Psilocybe cubensis* em modelo animal de fibromialgia

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientadora: Profa Morgana Duarte da Silva, Dra.
Coorientador: Prof. Alexandre Giusti-Paiva, Dr.

Florianópolis

2025

Wippel, Vinícius Alexandre

Efeitos analgésicos e antidepressivos da infusão aquosa de *Psilocybe cubensis* em modelo animal de fibromialgia / Vinícius Alexandre Wippel ; orientadora, Morgana Duarte da Silva, coorientador, Alexandre Giusti-Paiva, 2025.

80 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Florianópolis, 2025.

Inclui referências.

1. Neurociências. 2. Dor Crônica. 3. Fibromialgia. 4. *Psilocybe cubensis*. 5. Psilocibina. I. da Silva, Morgana Duarte. II. Giusti-Paiva, Alexandre. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Neurociências. IV. Título.

Vinícius Alexandre Wippel

Efeitos analgésicos e antidepressivos da infusão aquosa de *Psilocybe cubensis* em modelo animal de fibromialgia

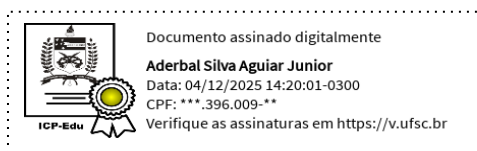
O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 04 de setembro de 2025, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Luísa Mota da Silva, Dr.(a)
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina

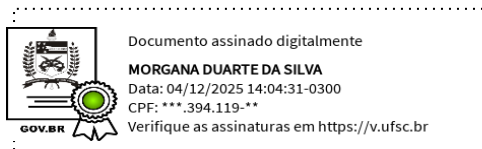
Prof.(a) Scheila Iria Kraus Dr.(a)
Instituição Washington University in Saint Louis

Prof.(a) Cristiane Ribeiro de Carvalho, Dr.(a)
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Neurociências.



Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Prof.(a) Morgana Duarte da Silva, Dr.(a)
Orientador(a)

Florianópolis, 2025

Dedico este trabalho a minha família,
amigos e mentores.

AGRADECIMENTOS

Não poderia iniciar os agradecimentos desta dissertação sem antes agradecer àquelas que muito diretamente participaram do desenvolvimento dela. Tenho muita sorte em poder ser acompanhado por mulheres de tamanha dedicação e sabedoria em quem posso confiar e nutrir os mais sinceros e valiosos sentimentos existentes: respeito, admiração e amizade. Muito obrigado Amanda e profe. Morgana!

Em seguida, gostaria de agradecer à minha família, minhas mães, pai, padrasto, irmãos, cunhados e sobrinha. Em vocês tenho meu amparo, meu lar e minhas origens. Jamais serei capaz de retribuir o amor, carinho e zelo em mim investidos. Posso somente dar-lhes motivos para se orgulhar e assim expressar toda minha gratidão.

Gostaria de agradecer de maneira especial a minha orientadora, professora Morgana, pessoa que me cativou ainda na graduação e segue fazendo isso diariamente. Seu acolhimento com um sorriso, seu carinho e cuidado nas palavras e atenção conosco, fazem da pós-graduação um momento muito mais leve e feliz. E ainda mais importante, sua ânsia por novas descobertas e entusiasmo por ensinar me inspiram a cada encontro. É uma alegria infinita tê-la como orientadora no mestrado e na vida, pois ser seu aluno é muito mais do que aprender sobre neurociências toda semana, contigo aprendo a ser comprometido, compreensivo, resiliente e persistente. Na ciência e na vida! Obrigado por todo o carinho que tens comigo. Obrigado por sempre me incentivar. Obrigado por confiar esse projeto especial a mim. Obrigado por ser a orientadora mais incrível de todas! Quando crescer, quero ser igual a você.

Gostaria de agradecer a amiga que eu fiz durante o mestrado e que jamais largarei a partir daqui, Amanda, muito obrigado por cada experimento juntos, cada debate científico, cada gargalhada, cada final de expediente no bar, cada conselho, cada brincadeira, cada treino para seminário, cada um desses momentos foi especial porque estávamos juntos. Espero que o destino seja gentil com a gente e nos mantenha perto um do outro por longos anos, já que até a nossa tristeza combina. Jamais terei como retribuir ou expressar em palavras o quão grato sou por tudo que você fez por mim na construção deste trabalho, muito obrigado.

Quero agradecer meu amigo Matheus, que tem me acompanhado de perto nesta saga do mestrado, torcendo e me ajudando nos momentos de descontração.

Sou muito feliz em compartilhar meus dias contigo, a vida torna-se mais tranquila quando se tem alguém em quem confiar ao seu lado. Obrigado por tornar-se um irmão.

Agradeço também a minha amiga Yara, quem já carrego no coração há muitos anos e seguirei levando até o fim. Obrigado por me acompanhar pelos momentos bons e ruins, obrigado por ser minha fonte certa de alegria, obrigado por ser um porto seguro, minha amiga.

Estendo este agradecimento a todos os meus outros amigos que tem acompanhado essa fase da minha vida e que se fazem muito especiais para mim, uma vez que amigos são a família que elegemos.

Gostaria de agradecer as amigas que fiz na pós-graduação, Amanda Cassenote, Ana, Bruna, Mariana, Letícia. Sou muito contente em ter compartilhado experiências e risadas com vocês.

Agradeço imensamente ao LANDI, laboratório que me acolhe desde a iniciação científica, lugar que me sinto em casa, onde gosto de estar e cuidar. Obrigado especial aos colegas de laboratório Pedro e Jeane, por sempre serem tão solícitos, companheiros e me ajudarem em qualquer perrengue nesses anos. Esse laboratório também me proporcionou a experiência de conhecer pessoas incríveis durante os anos em que estou nele, dentre elas, minha amiga Kelly, a qual tenho de agradecer, por sempre ser a companhia mais doce, agradável e amorosa que se pode ter.

O LANDI também me presenteou com uma das amizades mais especiais da minha vida, minha amiga Scheila, quem me recepcionou naquele espaço com sorriso e braços abertos, disposta a me ensinar o máximo que podia, todos os dias enquanto estivéssemos juntos. Eu aproveitei cada momento, cada palavra, aprendi 90% do que sei sobre neurociência contigo. És tão boa professora que em conversas casuais contigo, ainda na graduação, aprendi conceitos e ideias complexos, que só foram elucidados no mestrado, durante as disciplinas, apesar disso eu já os conhecia, porque minha amiga havia me ensinado. Teu entusiasmo pela ciência sempre me fascinou, tua alegria em ir para o laboratório sempre me contagiou, tudo que me ensinastes, eu guardo com muito carinho. Os dias no laboratório sem tua presença não são os mesmos, apesar disso, sou muito feliz pelo novo caminho grandioso e rico que estás traçando, fico feliz com tuas conquistas profissionais, pois sei que o mundo também precisa conhecer a grande cientista que és. Obrigado por ter me ensinado e seguir ensinando, agora em ensino remoto, tanto sobre ciência e amizade.

Gostaria de agradecer ao meu coorientador, professor Alexandre, que nos acolheu em um momento de extrema dificuldade, foi um farol enquanto estávamos perdidos e assustados, nunca esquecerei que com poucas palavras você nos manteve seguros em meio às incertezas. Obrigado por ter me ajudado nos momentos iniciais do meu mestrado e por sempre ter se mantido disposto a ajudar, com sugestões, conselhos, financiamento, assim como proporcionando a porta de entrada para a próxima etapa da minha carreira acadêmica.

Gostaria de agradecer aos professores do programa de neurociências da UFSC, por serem tão dispostos a dividir seus conhecimentos extraordinários comigo. Em especial gostaria de agradecer às professoras que irão compor a banca de defesa do meu mestrado, Cristiane Ribeiro e Luísa Mota, obrigado por se disponibilizarem a ler minha dissertação e colaborar com minha evolução acadêmica, sou muito grato por ter professoras e pesquisadoras que admiro dividindo esse momento de tamanha relevância para mim.

Finalmente, agradeço o programa de Pós-graduação em Neurociência, do qual com muito orgulho, sou aluno. Às agências de fomento, CAPES e CNPq, pelo incentivo financeiro para a realização do trabalho. Agradeço imensamente à UFSC e a todos os seus servidores técnicos e docentes por fazerem dessa universidade a instituição de tamanha grandiosidade que ela é.

A todos, a minha gratidão!

RESUMO

Introdução: A fibromialgia (FM) é uma síndrome de dor crônica complexa, caracterizada por dor musculoesquelética generalizada, frequentemente acompanhada de fadiga, distúrbios do sono e comorbidades como depressão e ansiedade. Seu tratamento é um desafio clínico, com opções farmacológicas limitadas e efeitos adversos significativos. A psilocibina, um alcaloide psicodélico clássico, tem ressurgido como uma potencial terapia para transtornos do humor e, mais recentemente, para condições de dor crônica, devido aos seus efeitos moduladores sobre a plasticidade neural e os sistemas serotoninérgicos. Contudo os cogumelos psicodélicos possuem outras triptaminas em sua composição, além de demais substâncias, as quais podem promover alterações na ação terapêutica da psilocibina, inferindo-se um efeito sinérgico entre os seus componentes. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo investigar os efeitos analgésicos e antidepressivos de uma infusão aquosa padronizada do cogumelo *Psilocybe cubensis* (cepa Enigma) em um modelo animal de fibromialgia induzido por reserpina. **Métodos:** Camundongos Swiss fêmeas foram submetidos ao modelo de fibromialgia por administração subcutânea de reserpina (0,25 mg/kg) por quatro dias consecutivos. Os animais foram tratados com uma dose única ou repetida (quatro sessões em 10 dias) da infusão de *P. cubensis* em microdoses (0,2 mg/kg, 2 mg/kg e 20 mg/kg de triptaminas totais). Foram avaliados parâmetros de nocicepção (hiperalgesia mecânica pelo teste de von Frey, hiperalgesia térmica ao frio pelo teste da acetona e dor espontânea pela escala de *Grimace*) e comportamentos tipo-depressivos (testes de suspensão pela cauda e borrifagem de sacarose). A duloxetina (10 mg/kg) foi utilizada como controle positivo. **Resultados:** A infusão de *P. cubensis* não induziu efeitos psicotomiméticos robustos nas doses testadas. No modelo de fibromialgia, a infusão demonstrou efeito antinociceptivo significativo, atenuando a hiperalgesia mecânica e térmica, bem como a dor espontânea, com eficácia comparável à Duloxetina. As doses de 0,2 e 2 mg/kg apresentaram os efeitos mais consistentes e duradouros. Adicionalmente, o tratamento reverteu comportamentos tipo-depressivos, aumentando o tempo de autolimpeza e reduzindo a imobilidade, tanto no regime de dose única quanto no repetido. **Conclusão:** Os resultados indicam que a infusão aquosa de *Psilocybe cubensis* em regime de microdosagem possui efeitos analgésicos e antidepressivos robustos no modelo animal de fibromialgia, sem elicitar efeitos psicotomiméticos relevantes. O estudo sugere que a microdosagem com o cogumelo integral é uma estratégia terapêutica promissora e segura para o manejo da dor crônica e das comorbidades associadas, abrindo caminho para futuras investigações clínicas.

Palavras-chave: *Psilocybe cubensis*. Psilocibina. Microdosagem. Fibromialgia. Dor Crônica. Comportamento tipo-depressivo.

ABSTRACT

Introduction: Fibromyalgia (FM) is a complex chronic pain syndrome characterized by widespread musculoskeletal pain, often accompanied by fatigue, sleep disturbances, and comorbid conditions such as depression and anxiety. Treating FM poses a clinical challenge due to the limited pharmacological options available and the significant adverse effects of those treatments. Psilocybin, a classic psychedelic alkaloid, has re-emerged as a potential treatment for mood disorders and, more recently, for chronic pain conditions. This renewed interest is owing to its modulatory effects on neural plasticity and the serotonergic system. However, psychedelic mushrooms contain various tryptamines and other substances, which may affect the therapeutic action of psilocybin and potentially create synergistic effects among these components. **Objective:** This study aimed to investigate the analgesic and antidepressant effects of a standardized aqueous infusion of the mushroom *Psilocybe cubensis* (Enigma strain) in a reserpine-induced animal model of fibromyalgia. **Methods:** Female Swiss mice were subjected to a fibromyalgia model via subcutaneous administration of reserpine (0.25 mg/kg) for four consecutive days. The animals received either a single dose or repeated doses (four sessions over ten days) of *P. cubensis* infusion at microdoses (0.2 mg/kg, 2 mg/kg e 20 mg/kg of total tryptamines). Nociception parameters (mechanical hyperalgesia assessed by the von Frey test, thermal hyperalgesia to cold tested with acetone, and spontaneous pain evaluated using the Grimace scale) and depressive-like behaviors (measured by the tail suspension and sucrose spray tests) were assessed. Duloxetine (10 mg/kg) served as a positive control. **Results:** The *P. cubensis* infusion did not produce significant psychotomimetic effects at the tested doses. In the fibromyalgia model, the infusion demonstrated significant antinociceptive effects, reducing both mechanical and thermal hyperalgesia, as well as spontaneous pain, with efficacy comparable to that of duloxetine. The 0.2 and 0.20 mg/kg doses showed the most consistent and long-lasting effects. Furthermore, treatment reversed depressive-like behaviors by increasing self-grooming time and reducing immobility, observed in both single and repeated dose regimens. **Conclusion:** The results indicate that the aqueous infusion of *Psilocybe cubensis* at microdoses has substantial analgesic and antidepressant effects in the animal model of fibromyalgia, without inducing significant psychotomimetic effects. This study suggests that microdosing with the whole mushroom could be a promising and safe therapeutic strategy for managing chronic pain and associated comorbidities, paving the way for future clinical investigations.

Keywords: *Psilocybe cubensis*. Psilocybin. Microdosing. Fibromyalgia. Chronic Pain. Depression-like behavior.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT Recetor de serotonina

ACR Colégio Americano de Reumatologia (do inglês, American College of Rheumatology)

ALDH Aldeído desidrogenase

ANOVA Análise de variância (do inglês, Analysis of Variance)

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AUC Área sob a curva (do inglês, Area Under the Curve)

BDNF Fator neurotrófico derivado do cérebro (Brain-Derived Neurotrophic Factor)

BS Borrifagem de sacarose

CEUA Comissão de Ética no Uso de Animais

CONEP Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CONCEA Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

DMN Rede de modo padrão (do inglês, Default Mode Network)

DRG Gânglio da raiz dorsal (do inglês, Dorsal Root Ganglion)

EEG Eletroencefalografia

ESR Resposta de coçar a orelha (do inglês, Ear Scratch Response)

FDA Food and Drug Administration (EUA)

FM Fibromialgia

HPLC Cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês, High Performance Liquid Chromatography)

HTR Resposta de contração da cabeça (do inglês, Head-Twitch Response)

IASP Associação Internacional para o Estudo da Dor (do inglês, International Association for the Study of Pain)

IgG Imunoglobulina G

IL Interleucina

LANDI Laboratório de Neurobiologia da Dor e Inflamação

LD50 Dose letal mediana (do inglês, Lethal Dose, 50%)

LSD Dietilamida do ácido lisérgico (Lysergic Acid Diethylamide)

MAO Monoamina oxidase

mCPF Córtex pré-frontal medial

mTOR Alvo da rapamicina em mamíferos (do inglês, mammalian Target of Rapamycin)

NBOMe (2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]etanamina)

NGF Fator de crescimento neural (do inglês, Nerve Growth Factor)

PAG Substância cinzenta periaquedutal (do inglês, Periaqueductal Gray)

PCC Córtex cingulado posterior (do inglês, Posterior Cingulate Cortex)

RVM Bulbo rostral ventromedial (do inglês, Rostral Ventromedial Medulla)

SISGEN Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado

SPC Suspensão pela cauda

TNF- α Fator de necrose tumoral alfa (do inglês, Tumor Necrosis Factor alpha)

TRPV2 Receptor transitório de potencial vaniloide 2 (do inglês, Transient Receptor Potential Vanilloid 2)

UFSC Universidade Federal de Santa Catarina

UGT Uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase

VMAT Transportador de monoaminas vesiculares (do inglês, Vesicular Monoamine Transporter)

SUMÁRIO

1.	REVISÃO DE LITERATURA	1
1.1	DOR E NOCICEPÇÃO.....	1
1.1.1	Neurobiologia da nocicepção	1
1.1.2	Classificações dos tipos de dor	5
1.2	FIBROMIALGIA.....	7
1.3	O COGUMELO <i>PSILOCYBE CUBENSIS</i> E A PSILOCIBINA.....	9
2.	JUSTIFICATIVA	14
3.	OBJETIVOS.....	16
3.1	OBJETIVO GERAL	16
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	17
4.1	ANIMAIS.....	17
4.2	COGUMELO	17
4.2.1	Preparo da infusão.....	21
4.3	MODELO DE FIBROMIALGIA	22
4.4	TRATAMENTO.....	22
4.5	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	24
4.5.1	Delineamento Experimental - Etapa 1.....	25
4.5.2	Delineamento Experimental - Etapa 2.....	26
4.5.3	Delineamento Experimental - Etapa 3.....	27
4.6	TESTES COMPORTAMENTAIS.....	28
4.7	EUTANÁSIA.....	32
4.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
6	DISCUSSÃO	48
7	CONCLUSÃO	52
8	ANEXO	64
A.	ANEXO I	64
B	ANEXO II	65
C	ANEXO III	66

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 DOR E NOCICEPÇÃO

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, do inglês *International Association for the Study of Pain*) define a dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável, tipicamente causada por, ou semelhante àquela produzida por, uma lesão tecidual real ou potencial (RAJA et al., 2020). Apesar de frequentemente associada a um sintoma negativo, a dor exerce um papel essencial na manutenção da homeostase.

Do ponto de vista fisiológico, a dor tem função adaptativa, atuando como um mecanismo de alerta frente a estímulos nocivos ou potencialmente nocivos, desencadeando respostas protetoras adequadas (WOOLF; SALTER, 2000). A importância dessa função fica evidente em casos de mutações gênicas que comprometem a codificação e transmissão do sinal doloroso, levando à insensibilidade congênita à dor. Nessas condições, os indivíduos podem desenvolver automutilação inconsciente, fraturas acidentais, deformidades articulares e até morte precoce (WOOLF, 2010).

A nocicepção corresponde ao processo de detecção e transmissão de estímulos nocivos por terminações nervosas especializadas chamadas nociceptores. Trata-se de um fenômeno estritamente neurofisiológico, no qual os sinais nocivos são captados e conduzidos até o sistema nervoso central (BASBAUM & JESSEL, 2000). É importante, contudo, distinguir nocicepção de dor. Enquanto a primeira se refere à codificação e transmissão dos estímulos, a dor constitui um fenômeno subjetivo e multifatorial, que resulta da integração da nocicepção com componentes emocionais, cognitivos e sociais, configurando-se, portanto, como um evento de alta complexidade (CAO et al., 2024).

1.1.1 Neurobiologia da nocicepção

Os nociceptores são definidos pela IASP como receptores sensoriais de alto limiar do sistema nervoso somatossensorial periférico, capazes de transduzir e codificar estímulos nocivos. Esses receptores convertem sinais mecânicos, térmicos,

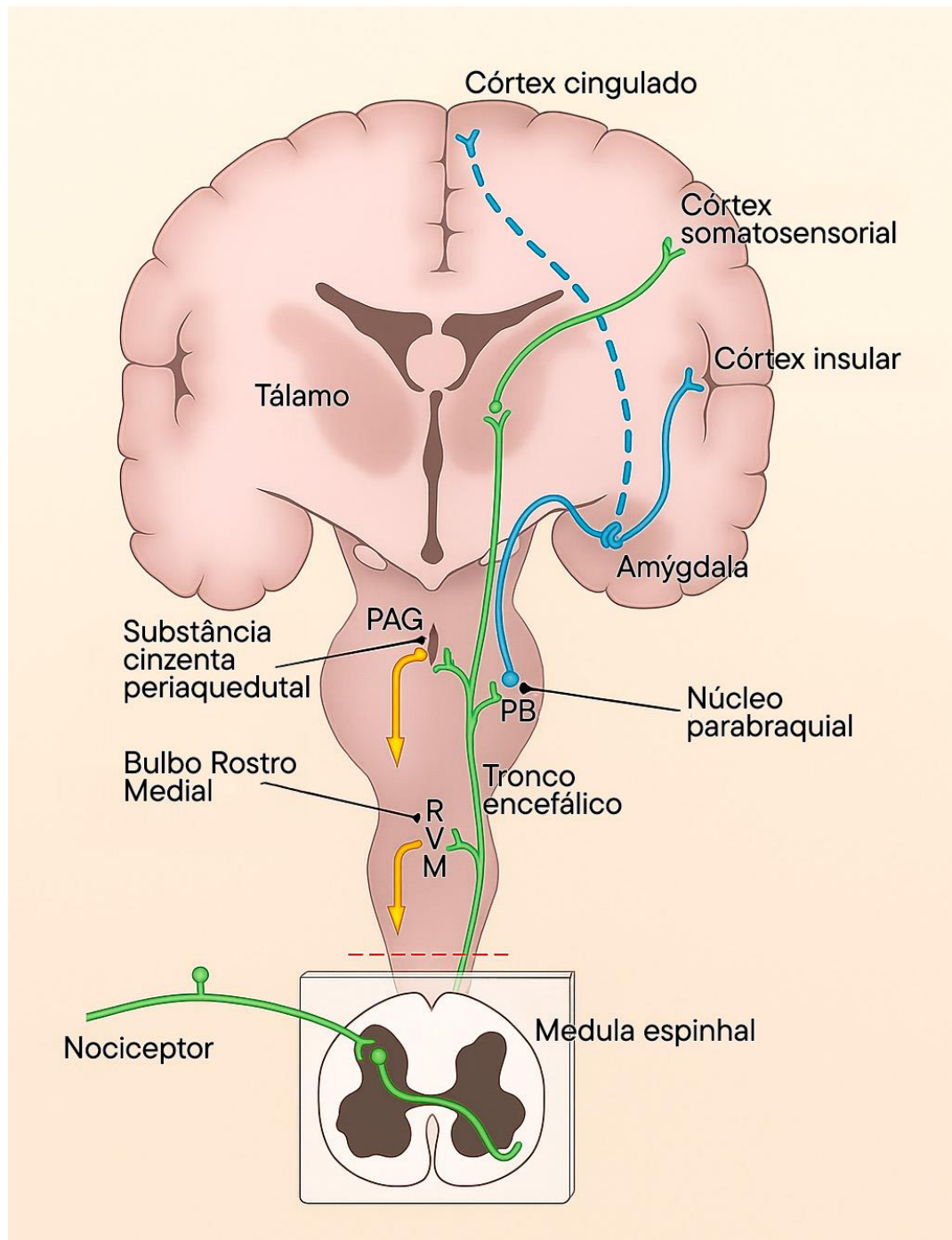
químicos ou elétricos, geralmente associados a lesões teciduais, em potenciais de ação que serão propagados ao sistema nervoso central (SCHOLZ & WOOLF, 2002; BASBAUM et al., 2009; CAO et al., 2024). As fibras aferentes do sistema somatossensorial podem ser classificadas em três principais grupos: fibras A β , espessas e fortemente mielinizadas, responsáveis pela condução de estímulos de toque e pressão, não diretamente relacionadas à nocicepção aguda; fibras A δ , de diâmetro médio e bem mielinizadas, que transmitem a chamada “primeira dor”, rápida e bem localizada; e fibras C, de menor calibre e pobremente mielinizadas, responsáveis por sinais dolorosos difusos, mal localizados e de instalação mais lenta, caracterizando a “segunda dor”. Os nociceptores estão, portanto, localizados principalmente nos terminais periféricos de neurônios pseudounipolares do tipo A δ e C. Os corpos celulares desses neurônios de primeira ordem encontram-se no gânglio da raiz dorsal (DRG), de onde seus axônios projetam-se para o corno dorsal da medula espinhal. Esta região apresenta uma organização laminar descrita por Rexed, na qual as lâminas I, II e V recebem predominantemente aferências nociceptivas e estabelecem sinapses com os neurônios de segunda ordem (REXED, 1954; BASBAUM et al., 2009).

Após a sinapse no corno dorsal da medula espinhal, o sinal nociceptivo ascende por diferentes tratos até o encéfalo. A via espinotalâmica é considerada a mais estudada dentre as vias ascendentes da nocicepção, principalmente por desempenhar papel central no componente sensório-discriminativo da dor, sendo responsável pela transmissão de informações relacionadas à localização, intensidade e duração do estímulo nocivo. Nela, neurônios de segunda ordem projetam-se ao tálamo, onde fazem sinapse com neurônios de terceira ordem, que por sua vez distribuem o sinal para áreas corticais, como córtices somatossensoriais primário e secundário, córtex pré-frontal e ínsula. Essa rede é responsável pelo processamento das dimensões de localização, intensidade e duração da dor. Além da via espinotalâmica, outras vias também desempenham papéis importantes na transmissão nociceptiva. A via espinorreticular conduz informações dolorosas de caráter mal localizado, contribuindo para a percepção difusa da dor. Já o trato espinoparabraquial estabelece conexões com estruturas envolvidas no processamento afetivo, como a amígdala, acrescentando à experiência dolorosa um componente emocional significativo (LEE & NEUMEISTER, 2020).

Esse conjunto de projeções constitui a base da percepção consciente da dor, a qual resulta da integração entre componentes sensoriais e afetivos. Em pacientes com dor crônica, observa-se um processo de reorganização sináptica no sistema nervoso central, conhecido como plasticidade mal adaptativa, que tem sido implicado não apenas na intensificação da experiência dolorosa, mas também na fisiopatologia de comorbidades psiquiátricas, especialmente a depressão (SHENG et al., 2017).

Paralelamente às vias ascendentes, atuam circuitos descendentes responsáveis pela modulação da transmissão nociceptiva (Figura 1). Os principais centros envolvidos nesse processo são a substância cinzenta periaquedutal (PAG) e o bulbo rostral ventromedial (RVM), que constituem núcleos-chave no controle inibitório da dor. Nessas vias, os neurotransmissores serotonina, liberada pelo núcleo magno da rafe, e noradrenalina, proveniente do *locus ceruleus*, projetam-se até o corno dorsal da medula espinhal, onde exercem efeitos moduladores predominantemente inibitórios. Esses mecanismos incluem a inibição direta dos neurônios de projeção nociceptivos, a supressão da atividade de interneurônios excitatórios e a ativação de interneurônios inibitórios, convergindo para a redução da propagação do sinal doloroso. De forma complementar, os opioides endógenos, como encefalinas, dinorfinas e endorfinas, ligam-se a seus receptores nos neurônios nociceptivos, diminuindo sua excitabilidade e, conseqüentemente, a transmissão da dor (LEE & NEUMEISTER, 2020; GUZZI et al., 2024).

Figura 1: Estruturas do Sistema Nervoso Central envolvidas na via da dor



Legenda: Os nociceptores aferentes primários transmitem sinais dolorosos ao corno dorsal da medula espinhal, onde fazem sinapse com neurônios de projeção. Parte desses neurônios envia informações ao tálamo e ao córtex somatossensorial, permitindo identificar a localização e intensidade do estímulo (linhas em verde). Outros projetam-se para o córtex cingulado e a ínsula, via núcleo parabraquial e amígdala (linhas em azul), adicionando o componente afetivo da dor. Além disso, essas vias ativam centros como a substância cinzenta periaquedutal e o bulbo rostro ventral, que participam da modulação descendente da transmissão nociceptiva (linhas em laranja). Fonte: Adaptado de Basbaum et al., 2009.

1.1.2 Classificações dos tipos de dor

Com o intuito de facilitar a compreensão dos mecanismos neurobiológicos da dor e orientar tanto sua investigação quanto o tratamento clínico, a IASP estabeleceu a classificação desse fenômeno em três tipos principais, de acordo com a sua origem: dor nociceptiva, neuropática e nociplástica.

A dor nociceptiva resulta da ativação dos nociceptores por estímulos mecânicos, térmicos ou químicos, geralmente associados a lesões teciduais ou à ação de mediadores inflamatórios, exemplo disso é a dor sentida na osteoartrite de joelho, aquela sentida após o indivíduo pisar em um objeto pontiagudo ou fraturar um osso de seu corpo. Ela caracteriza-se, em geral, como uma dor aguda, bem localizada e de rápida resposta, cujo papel adaptativo é proteger o organismo do estímulo nocivo (WOOLF, 2010; CHIMENTI et al., 2018). A dor neuropática, por sua vez, é definida como aquela decorrente de lesão ou doença que afeta o sistema nervoso somatossensorial. Pode ser causada por danos nos axônios, na bainha de mielina ou no nervo como um todo, assim como por lesões em estruturas centrais, como tálamo, tronco encefálico ou vias espinotalâmicas, frequentemente em decorrência de traumas ou eventos vasculares encefálicos. A dor sentida por indivíduos que possuem compressão nervosa por hérnia de disco, é um exemplo de dor neuropática (IASP, 2019; FINNERUP et al., 2021). Por fim, a dor nociplástica é caracterizada por nocicepção alterada, na ausência de evidências claras de lesão tecidual ou de dano ao sistema somatossensorial que justifique a experiência dolorosa.

Essa última modalidade, resulta de disfunções nos mecanismos centrais e periféricos de processamento da dor, culminando em hipersensibilidade sem correlação direta com lesões estruturais (IASP, 2019; FITZCHARLES et al., 2021). Sua fisiopatologia, embora ainda não completamente elucidada, envolve fenômenos como sensibilização central e periférica, amplificação neural do sinal nociceptivo e redução do limiar de ativação neuronal. Nesse contexto, a sensibilização central é definida como o aumento da responsividade de neurônios nociceptivos do sistema nervoso central a aferências normais ou até mesmo subliminares, podendo resultar de disfunções nos sistemas endógenos de inibição da dor. Importa destacar que, nesse processo, os neurônios periféricos mantêm funcionamento normal, e as alterações ocorrem predominantemente em nível central (IASP, 2019). Em contraste, a sensibilização periférica refere-se ao aumento da responsividade e à redução do

limiar de ativação de neurônios nociceptivos na periferia frente à estimulação de seus campos receptivos, representando, portanto, um mecanismo distinto no processo de geração e manutenção da dor (IASP, 2019). A dor nociplástica está frequentemente associada a sintomas adicionais, como distúrbios do sono, fadiga, déficits cognitivos, ansiedade e depressão, sendo a fibromialgia considerada o exemplo clássico dessa categoria de dor (WOOLF, 2011; FITZCHARLES et al., 2021; KOSEK et al., 2021).

Além da classificação quanto à origem, a dor pode ser categorizada em função de sua duração. A dor aguda, geralmente relacionada a lesões teciduais ou condições orgânicas evidentes, tem duração inferior a três meses e possui função protetora, além de um arsenal terapêutico bem estabelecido (FENTON et al., 2015). Quando persiste por período superior a três meses, mesmo após a resolução do dano tecidual ou da causa inicial, é definida como dor crônica, perdendo seu valor adaptativo e assumindo caráter patológico (COHEN et al., 2021). Nesse contexto, fatores emocionais e cognitivos exercem papel crucial na percepção dolorosa, em razão da conectividade entre regiões cerebrais relacionadas à atenção, expectativa, emoção e modulação da dor (LEE et al., 2020). A dor crônica, portanto, compromete significativamente a qualidade de vida, prejudicando atividades sociais, de lazer e laborais, além de aumentar as taxas de absenteísmo e o risco de afastamento definitivo do trabalho (PHILLIPS & HARPER, 2011; TREEDE et al., 2019).

Importante destacar que a dor crônica frequentemente associa-se a sofrimento emocional intenso e a deficiências funcionais. O impacto psicológico pode manifestar-se como desmoralização, ansiedade, depressão, raiva ou frustração (NICHOLAS et al., 2019). Ademais, comorbidades como déficits cognitivos (MCCRACKEN & IVERSON, 2001), prejuízos de memória (SCHNURR & MACDONALD, 1995), depressão (FISHBAIN et al., 1997) e ansiedade (DERSH et al., 2002) acometem mais da metade dos indivíduos com dor crônica (GERRITS et al., 2014).

A depressão, nesse contexto, é considerada uma das manifestações clínicas mais prevalentes associadas à dor crônica, podendo potencializar o sofrimento e agravar a incapacidade funcional. Trata-se de um transtorno mental altamente prevalente, de curso frequentemente crônico e recorrente quando não tratado, sendo ainda a condição psiquiátrica mais associada ao suicídio. No Brasil, apresenta uma prevalência estimada em 15,5% ao longo da vida, e, na atenção primária, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima uma prevalência de 10,4%, ocorrendo de forma isolada ou em associação a condições físicas.

Juntos, esses fatores estão associados a uma redução da eficácia terapêutica e à maior refratariedade ao tratamento da dor (BROMLEY et al., 2013).

1.2 FIBROMIALGIA

A fibromialgia (FM) é uma síndrome caracterizada por dor musculoesquelética crônica e difusa, frequentemente descrita como intensa e profunda, podendo variar em intensidade ao longo do tempo. A dor costuma acometer regiões acima e abaixo da cintura, incluindo a coluna vertebral, e pode estar acompanhada de rigidez articular. Trata-se de uma doença crônica de caráter multissistêmico, definida não apenas pela dor generalizada, mas também pela presença de sintomas associados, como fadiga, distúrbios do sono e alterações cognitivas. Além disso, os pacientes apresentam um conjunto de manifestações adicionais, como alterações de humor e em muitos casos, comorbidades como ansiedade e depressão (CULPEPPER, 2010; RODRÍGUEZ & MENDOZA, 2020; KAPUCZINSKI et al., 2022). A prevalência mundial estimada da FM é de 2,7% da população, com maior incidência em mulheres (razão 3:1 em relação aos homens), sendo considerada a terceira condição musculoesquelética mais prevalente globalmente, atrás apenas da dor lombar e da osteoartrite (SPAETH, 2009; SARZI-PUTTINI et al., 2020).

O diagnóstico da FM é clínico e abrangente. Em 2010, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) propôs critérios diagnósticos baseados em questionário que avalia a presença de dor em 19 regiões corporais e a gravidade de sintomas como fadiga, distúrbios do sono e déficits cognitivos. Essa avaliação, somada à exclusão de diagnósticos diferenciais, confere maior sensibilidade ao processo diagnóstico (WOLFE et al., 2010; AL SHARIE et al., 2024).

Diversas alterações fisiológicas têm sido descritas em pacientes com FM. Entre as bioquímicas, destacam-se níveis aumentados de lactato urinário e de prostaglandina D2 sérica (WEI-HSIANG HSU et al., 2021). Do ponto de vista metabólico, observa-se maior concentração de cortisol salivar (BEGUM et al., 2021). Já no eixo imunológico, há elevação de citocinas pró e anti-inflamatórias, bem como aumento de monócitos não clássicos no sangue periférico (MERRIWHETTER et al., 2021). A fisiopatologia da FM permanece complexa e multifatorial, envolvendo interações genéticas, imunológicas e neurológicas (SIRACUSA et al., 2021). No âmbito genético, foram descritas associações com polimorfismos em genes como o

SLC6A4, o gene do transportador de serotonina, o qual relaciona-se diretamente a transmissão serotoninérgica, mas também, está associado a uma maior suscetibilidade a distúrbios do humor, e o gene codificante do TRPV2, receptor que está associado à redução do limiar nociceptivo. Além disso, identificou-se que, familiares de primeiro grau de pacientes com FM, apresentam risco aumentado para o desenvolvimento da síndrome, sugerindo predisposição hereditária (ARNOLD et al., 2013).

Sob o aspecto imunológico, pacientes apresentam níveis elevados de IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α , correlacionados à severidade dos sintomas (PAROLI et al., 2024). Estudos recentes sugerem um possível componente autoimune: a transferência de IgG de pacientes com FM para camundongos induziu hipersensibilidade mecânica e térmica, redução da atividade locomotora e perda de fibras nervosas intraepidérmicas, reforçando a hipótese de autoanticorpos funcionalmente ativos (GOEBEL et al., 2021). Do ponto de vista neurobiológico, evidências apontam para um mecanismo de sensibilização central, compatível com dor nociplástica (BAIR & KREBBS, 2020). Estudos de neuroimagem revelam maior responsividade cerebral a estímulos dolorosos e inócuos em pacientes com FM, além de conectividade alterada em regiões relacionadas ao processamento da dor e às emoções, incluindo ínsula, córtex pré-frontal e tronco encefálico (COOK et al., 2004; JENSEN et al., 2012). Destaca-se ainda o aumento da conectividade entre a rede de modo padrão, também conhecida como DMN (do inglês, default mode network) e a ínsula, correlacionada a níveis mais altos de dor espontânea, e a hipoconectividade em regiões antinociceptivas do tronco encefálico (NAPADOW et al., 2012; SLUKA & CLAUW, 2016; ALSHELH et al., 2018). Alterações em mediadores da nocicepção também são descritas, como a redução de metabólitos serotoninérgicos e noradrenérgicos, comprometendo a modulação descendente da dor (RUSSEL et al., 1992), além do aumento dos níveis de substância P no líquido e de fatores como NGF e BDNF, que contribuem para sensibilização periférica e central, bem como para mudanças na neuroplasticidade associadas à dor crônica (RUSSEL et al., 1994; SARCHIELLI et al., 2007; HÄUSER et al., 2015).

Diante dessa complexidade fisiopatológica, modelos experimentais em animais têm sido empregados para mimetizar a FM e investigar mecanismos e terapias potenciais. Entre eles, destaca-se o modelo baseado na administração repetida de reserpina, atualmente um dos mais utilizados. A reserpina age competindo com as monoaminas e bloqueando seus transportadores vesiculares, o que impede o

armazenamento de neurotransmissores e sua liberação na fenda sináptica (Nagakura et al., 2009). Como consequência, as monoaminas permanecem no citosol e são degradadas, resultando em depleção generalizada desses neurotransmissores. Esse mecanismo induz não apenas hiperalgesia e alodinia difusas, mas também comportamentos tipo-depressivos, o que reforça sua relevância como modelo translacional para estudar tanto a dor crônica quanto as comorbidades psiquiátricas associadas à fibromialgia (Golan et al., 2009).

O tratamento farmacológico da FM envolve múltiplas classes, incluindo antidepressivos, anticonvulsivantes, analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais, relaxantes musculares, hipnóticos, opioides e antipsicóticos. As classes mais utilizadas, com maior nível de evidência, são os antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (ex.: duloxetina) e os anticonvulsivantes (ex.: pregabalina) (CLAUW, 2014; BIDARI et al., 2018; JÚNIOR & ALMEIDA, 2018). No entanto, apesar da ampla gama de terapias disponíveis, nenhum fármaco é capaz de tratar de forma abrangente todos os sintomas da FM, e os efeitos adversos permanecem um desafio clínico importante (SARZI-PUTTINI et al., 2020; AL SHARIE et al., 2024). Assim, há necessidade urgente de novas abordagens farmacológicas que sejam mais eficazes, seguras e integrativas (WASTI et al., 2023).

1.3 O COGUMELO *Psilocybe cubensis* E A PSILOCIBINA

O interesse em pesquisa e os esforços científicos acerca dos cogumelos produtores de psilocibina tem sido incrementado nas últimas décadas, o que é evidenciado pelo crescente número de dados de publicações retirados da base de dados *Pubmed* (acesso em: 30 de novembro de 2025), onde utilizando o descritor “cogumelos produtores de psilocibina (do inglês, *psilocybin mushrooms*), percebe-se um salto de 63 publicações em 2024, para 85 publicações em 2025 até o dado momento. Além disso, na plataforma é possível aferir o significativo aumento de publicações relacionadas a esse mesmo descritor a partir de 2020. No entanto, sua utilização no campo científico e principalmente popular não é algo recente, uma vez que há evidências arqueológicas do uso ritualístico desses fungos por humanos há pelo menos 7 mil anos (AKERS et al., 2011; JOHNSON et al., 2017).

Por volta de 1520 ao chegar na América Latina, os descobridores espanhóis fizeram os primeiros relatos de rituais religiosos que envolviam a utilização de

cogumelos do gênero, posteriormente descoberto, *Psilocybe*. Foram descritas diversas práticas religiosas e terapêuticas utilizadas por povos originários da região que utilizam tais cogumelos em sua cultura, as quais sofreram repressões dos colonizadores europeus, contudo, persuadiram de forma a serem vigentes até a atualidade (NICHOLS, 2020).

O *Psilocybe cubensis* foi primeiramente descrito em 1906 em Cuba, país que resultou na nomeação de sua espécie, apesar disso, esse cogumelo possui distribuição cosmopolita. São organismos que preferem locais úmidos para seu desenvolvimento, o que faz das zonas subtropicais um ótimo habitat para sua proliferação. A espécie é coprófila e desenvolve-se com vigor sob as fezes de ruminantes e equinos (KURZBAUM et al., 2025).

O sucesso acerca do uso desse fungo em pesquisas, assim como pela população em geral, se dá não somente pela presença de frondosos corpos de frutificação, ricos em triptaminas psicoativas, o que gera um percentual de produtividade alto, para tais parâmetros. Mas também pela sua facilidade de cultivo, o *Psilocybe cubensis* é suscetível ao crescimento em substratos simples e prontamente disponíveis (KURZBAUM et al., 2025). Os aspectos supracitados: base cultural histórica, disponibilidade da espécie e difusão moderna do seu uso. Ajudam a explicar a transição do contexto sacro tradicional para um cenário que inclui práticas recreativas, subculturas de cultivo caseiro, com o desenvolvimento de diversas cepas diferentes, e um renovado interesse científico.

No que tange o seu uso popular para o tratamento da dor, ele foi destacado, a partir do momento que, percebeu-se uma recente e crescente busca de pacientes que possuem quadros de dor crônica, especialmente aqueles acometidos por fibromialgia, cefaleias em salvas e enxaquecas, por tratamentos complementares e alternativos, dentre esses a indicação dos cogumelos que contém psilocibina ou somente da psilocibina, ressaltavam. No entanto, essas buscas aconteciam em fóruns e sites não oficiais na internet, não sendo, portanto, subsidiados por órgãos de saúde, nem fontes oficiais de informação na área (ANDERSSON et al., 2017; BORNEMANN et al., 2021). Ao evidenciar-se relatos de sucesso em relação ao alívio de quadros de dor desses pacientes, essa literatura cinzenta tornou-se uma importante centelha, que frente ao combustível da necessidade de novos e mais abrangentes tratamentos para essas doenças, serviu de estopim para o fomento das pesquisas pré-clínicas e ensaios

clínicos, utilizando cogumelos produtores de psilocibina ou somente o metabólito isolado para avaliar potencial analgésico.

Embora o *Psilocybe cubensis* seja tradicional e popularmente consumido em sua forma integral, a literatura científica ainda debate se seus efeitos terapêuticos derivam exclusivamente de seu principal composto psicoativo, a psilocibina ou de possíveis interações sinérgicas entre os múltiplos compostos presentes no cogumelo (KURZBAUM et al., 2025).

Os poucos estudos comparativos existentes mostram resultados mistos: em humanos, preparações orgânicas (cogumelo inteiro ou extratos) produziram efeitos clínicos e subjetivos semelhantes à psilocibina sintética (KRYSKOW et al., 2024). Enquanto estudos em animais sugerem que extratos micológicos podem gerar respostas mais potentes em modelos comportamentais e neurobiológicos (MATSUSHIMA et al., 2009; SHAHAR et al., 2023). Apesar dessas evidências preliminares, a maior parte da pesquisa atual concentra-se na psilocibina isolada, fato que justifica a transição dos próximos parágrafos, para a discussão específica dessa molécula.

O interesse científico pela psilocibina emergiu especialmente a partir da década de 1950, quando já se conhecia os cogumelos e seus efeitos psicotomiméticos há muitos anos. Nessa época, a psilocibina e sua forma ativa, a psilocina, foram então identificadas e sintetizadas (NICHOLS, 2020). Contudo, na década de 1970, com a inclusão dos psicodélicos como substâncias controladas nos Estados Unidos da América (EUA), pesquisas com elas foram abruptamente interrompidas, gerando uma lacuna de décadas na exploração de seu potencial terapêutico (ALNAES, 1964; HENDRICKS et al., 2015; STRAUSS et al., 2021). Apenas nos anos 1990 houve uma retomada gradual das investigações, consolidada nos anos 2000, quando estudos clínicos apontaram eficácia da psilocibina no manejo da ansiedade, depressão e dor em pacientes com câncer avançado. Em 2020, esse interesse culminou na criação do Centro de Pesquisa Psicodélica e da Consciência na Johns Hopkins University, reforçando o status da substância como objeto de grande relevância científica (LOWE et al., 2021).

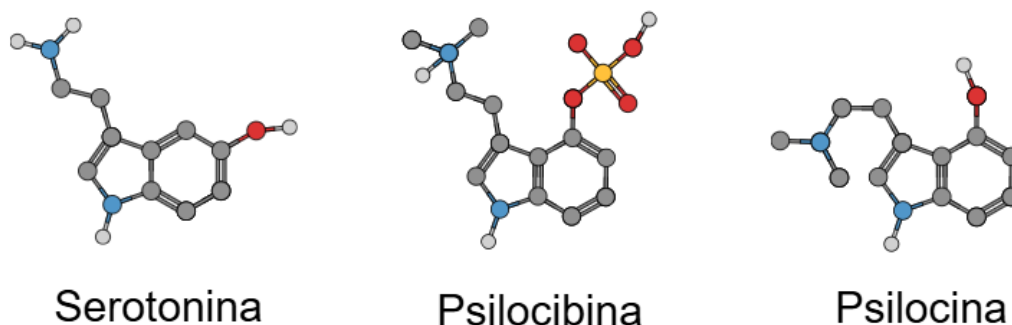
A psilocibina é classificada entre os psicodélicos clássicos, produzida por diversas espécies de cogumelos do gênero *Psilocybe*, sendo o *Psilocybe cubensis* a espécie mais estudada (DODD et al., 2022; MACCALLUM et al., 2022). O teor de psilocibina nesses fungos varia entre 0,5% e 2% da massa seca (AKERS et al., 2011;

JOHNSON et al., 2017). Seus efeitos psicotomiméticos, ou mais popularmente chamados de “psicodélicos” incluem alterações perceptuais, intensificação dos sentidos, distorções na noção de tempo e modificações da autoconsciência (KOOIJMAN et al., 2023).

Farmacologicamente, a psilocibina atua como agonista parcial dos receptores serotoninérgicos 5-HT, com destaque para os subtipos 5-HT2A, 5-HT2B e 5-HT2C, em razão de sua semelhança estrutural com a serotonina (DODD et al., 2022), como pode ser observado na Figura 2. A ativação dos receptores 5-HT2A, particularmente em áreas corticais, é crucial para os efeitos psicotomiméticos, havendo correlação entre intensidade de ativação e intensidade da experiência subjetiva (GONZALES-MAESO et al., 2007; PRELLER et al., 2018; MADSEN et al., 2019). Em modelos animais, a resposta comportamental de rotação da cabeça (em inglês, head-twitch response - HTR) tem sido utilizada como marcador translacional da ativação desses receptores (HALBERSTADT et al., 2020). Estudos de perfil farmacológico demonstram ainda que a psilocibina apresenta afinidade adicional por diversos receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos, incluindo 5-HT2B, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1A, 5-HT7 e D1, sugerindo um espectro amplo de interações (RAY, 2010; DODD et al., 2023).

O termo “efeitos psicotomiméticos” refere-se a manifestações comportamentais e perceptivas induzidas por determinadas substâncias que mimetizam sintomas de psicoses em humanos, como alterações sensoriais, alucinações, desorganização do pensamento e mudanças emocionais marcantes. Em modelos animais, esses efeitos são avaliados por meio de respostas comportamentais específicas, entre as quais se destaca a contração da cabeça (*head-twitch response* - HTR), considerada um marcador preditivo da ativação de receptores 5-HT2A e dos efeitos ditos “psicodélicos”. Substâncias como LSD (do inglês *lysergic acid diethylamide* - dietilamida do ácido lisérgico), DOI (*2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine*) e NBOMe (ou 25I-NBOMe, 2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]etanamina), induzem de forma consistente a resposta de rotação de cabeça em roedores, o que reforça sua validade translacional para o estudo dos mecanismos neurobiológicos subjacentes às alterações perceptivas e psicóticas (HALBERSTADT & GEYER, 2013).

Figura 2: Comparativo entre a semelhança estrutural da serotonina, psilocibina e psilocina



Legenda: As cores representam as seguintes associações, cinza para carbono, vermelho para oxigênio, azul para nitrogênio, branco para hidrogênio, amarelo para fósforo. Fonte: O autor.

As hipóteses sobre seu potencial analgésico envolvem a ativação de receptores 5-HT_{2A} em vias descendentes moduladoras da dor, incluindo o eixo PAG-RVM, bem como a internalização desses receptores na raiz dorsal da medula espinhal, interferindo na transmissão nociceptiva (CASTELLANOS et al., 2020; ZIA et al., 2023). Outra linha propõe que os efeitos da psilocibina decorrem de sua capacidade de promover plasticidade cerebral, desfazendo padrões de conectividade relacionados à sensibilização central e à cronificação da dor (ZIA et al., 2023).

No organismo, a psilocibina atua como pró-droga, sendo rapidamente desfosforilada no trato gastrointestinal e nos rins para formar psilocina, o metabólito ativo, que apresenta maior lipofilicidade e atravessa com eficiência a barreira hematoencefálica (MACCALLUM et al., 2022; THOMANN et al., 2024). Após metabolismo hepático de primeira passagem, envolvendo MAO e ALDH, seus derivados inativos sofrem conjugação por enzimas UGT e são excretados principalmente como psilocina-O-glucuronídeo na urina (DINIS-OLIVEIRA, 2017; DODD et al., 2023). Os efeitos iniciam entre 10 e 40 minutos após ingestão oral, atingem pico em 60–90 minutos e perduram por 5 a 8 horas (LOWE et al., 2021; THOMANN et al., 2024).

Embora apresente baixa toxicidade (LD₅₀ em roedores $\approx$ 280 mg/kg), a psilocibina não é isenta de efeitos adversos, podendo causar taquicardia, variações de pressão arterial, ansiedade, ataques de pânico e sintomas gastrointestinais (DINIS-OLIVEIRA, 2017). No Brasil, a psilocibina e a psilocina são substâncias proscritas,

incluídas na Lista F2 da Portaria SVS/MS nº 344/1998, o que inviabiliza sua utilização clínica e experimental direta. Contudo, os cogumelos produtores, como o *Psilocybe cubensis*, não estão expressamente proibidos, o que permite explorar sua composição complexa, que inclui não apenas psilocibina e psilocina, mas também derivados como baeocistina e aeruginascina, além de alcaloides β -carbolínicos, que modulam a farmacocinética da psilocina por inibição de MAO, contribuindo para o chamado efeito sem sinergia (SHERWOOD et al., 2020; CHADEAYNE et al., 2020; BLEI et al., 2020; GLATFELTER et al., 2022). Esse efeito sinérgico pode explicar a variabilidade entre espécies e a maior eficácia dos extratos fúngicos em comparação com a psilocibina isolada (RUSSO, 2019; SHAHAR et al., 2024).

Diante desse contexto, a investigação de compostos derivados de *Psilocybe cubensis* surge como uma estratégia promissora para o tratamento de doenças que possuam a dor crônica como característica agravante, como a fibromialgia, e comorbidades a elas associadas. Portanto, o presente trabalho propõe avaliar se a infusão de *Psilocybe cubensis* apresenta efeitos analgésicos e antidepressivos em modelo animal de fibromialgia, partindo da hipótese de que a combinação de triptaminas e metabólitos secundários do fungo pode atenuar tanto os comportamentos relacionados à dor quanto manifestações tipo-depressivas.

2. JUSTIFICATIVA

A dor é a principal causa de procura por atendimento em serviços de emergência, representando cerca de 70% das visitas a esses centros médicos (TODD, 2017). No caso da fibromialgia (FM), suas manifestações impactam não apenas a homeostasia individual, mas também repercutem de forma significativa nas relações familiares e sociais, no bem-estar econômico dos pacientes e na economia em geral. Isso ocorre porque indivíduos com dor crônica apresentam limitações no desempenho de atividades laborais e recorrem com frequência aos sistemas de saúde (DUEÑAS et al., 2016; BAIR et al., 2020). Assim, compreender em profundidade os mecanismos neurobiológicos da FM é essencial para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e o aprimoramento de fármacos direcionados ao seu tratamento (BRUM et al., 2022).

Nesse contexto, a psilocibina, um alcaloide triptamínico presente em cogumelos do gênero *Psilocybe*, tem ganhado destaque. Historicamente utilizada em

rituais religiosos, recreacionais e medicinais, essa substância vem sendo reavaliada pela ciência contemporânea. Ensaio clínico recentes demonstraram seu potencial terapêutico no manejo de transtornos neuropsiquiátricos, como depressão e ansiedade, quando administrada em ambientes controlados e com acompanhamento terapêutico especializado (BYOCK et al., 2018; DODD et al., 2022). Embora os estudos especificamente voltados à dor crônica ainda sejam limitados, uma pesquisa transversal online com 354 participantes com FM revelou que 29,9% já haviam utilizado psicodélicos, onde os cogumelos psicodélicos encontravam-se entre os mais citados, dentre esses 36,8% relataram percepções positivas sobre seus efeitos na saúde e na dor, 59,4% neutras e menos de 3% negativas (GLYNOS et al., 2021).

Apesar da escassez de evidências robustas sobre o uso de psilocibina na fibromialgia, hipóteses de sua efetividade baseiam-se em dados pré-clínicos e clínicos que apontam para benefícios em condições de dor crônica (CASTELLANOS et al., 2020). Atualmente, um protocolo clínico em andamento investiga os efeitos centrais da psilocibina em pacientes com FM por meio de eletroencefalografia (EEG) e ressonância magnética funcional (BORNEMANN et al., 2024). Outro estudo já finalizado mostrou respostas promissoras em relação à redução da dor e de comorbidades associadas (ADAY et al., 2025). No entanto, ambos se concentram na terapia assistida por psicodélicos, sem avaliar de forma isolada os efeitos da psilocibina sobre os mecanismos fisiopatológicos da síndrome.

Portanto, torna-se evidente a necessidade de estudos pré-clínicos sistemáticos que investiguem a segurança, eficácia e os mecanismos de ação da psilocibina no contexto da fibromialgia. Tais estudos são fundamentais para estabelecer parâmetros de dose, posologia e protocolos terapêuticos seguros, delineando bases sólidas para a futura aplicação clínica dessa substância (LAWSON, 2023). Desta forma, o presente trabalho tem como hipótese que a infusão aquosa de *Psilocybe cubensis* (variedade *Enigma*), em regime de microdosagem, exerce efeitos antinociceptivos e antidepressivos em modelo pré-clínico de fibromialgia induzida por reserpina.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o potencial efeito antinociceptivo e tipo-depressivo da infusão do cogumelo *Psilocybe cubensis* em camundongos submetidos ao modelo de fibromialgia induzida por reserpina.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i. Estabelecer a curva dose-resposta dos efeitos psicotomiméticos induzidos por uma infusão aquosa padronizada de *Psilocybe cubensis* em camundongos;
- ii. Determinar a curva dose-resposta dos efeitos da infusão de *Psilocybe cubensis* sobre parâmetros de dor em camundongos com fibromialgia induzida por reserpina;
- iii. Investigar os efeitos da infusão de *Psilocybe cubensis* sobre a hiperalgesia mecânica, térmica ao frio e dor espontânea no modelo animal de fibromialgia;
- iv. Analisar os impactos da infusão de *Psilocybe cubensis* no comportamento tipo-depressivo, a fim de comparar a administração única e a administração repetida.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Nesta pesquisa foram utilizadas camundongos *Swiss* fêmeas, com aproximadamente 60 dias de idade e peso médio de 50 g. Os animais foram obtidos do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e mantidos no Biotério do Departamento de Ciências Fisiológicas (CFS – Adair R. S. dos Santos), em estantes ventiladas contendo três sistemas de mini-isoladores (ALESCO®). Os camundongos foram alojados em caixas padrão de polipropileno (30 × 20 × 13 cm), com quatro animais por caixa, em ambiente controlado (22 ± 2 °C), submetidos a ciclo claro/escuro de 12 h, com livre acesso à água filtrada (Jojaco filtros) e ração comercial (BioBase). A higienização das caixas foi realizada três vezes por semana, com reposição da ração conforme necessidade, assegurando a manutenção da limpeza e a prevenção de contaminações.

Antes do início de cada experimento, os animais passaram por um período mínimo de aclimação de uma hora no Laboratório de Neurobiologia da Dor e Inflamação (LANDI), local onde foram conduzidas as avaliações comportamentais. A alocação nos diferentes grupos experimentais foi realizada de forma randomizada. Para isso, tanto as caixas quanto os animais foram numerados, assegurando-se que cada caixa contivesse indivíduos pertencentes a grupos distintos. Contudo, na etapa de indução à fibromialgia, à randomização foi realizada previamente. Após a indução do modelo de fibromialgia, os animais do mesmo grupo experimental permaneceram juntos na caixa.

O protocolo experimental foi previamente aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFSC), sob número 9066210824 (ANEXO I). Todos os procedimentos foram descritos em conformidade com as diretrizes ARRIVE 2.0 (ANEXO II) e de acordo com o guia ético para investigação da dor em animais conscientes (ZIMMERMANN, 1983).

4.2 COGUMELO

O material biológico utilizado neste estudo consistiu em espécimes de *Psilocybe cubensis* da cepa *Enigma*, obtidos por doação da empresa Dra. Capivara@ (Dra. Capivara Shenian Uez 39.482.390/0001-19). Foram utilizados corpos de frutificação secos, principal fonte do alcaloide psilocibina.

O *Psilocybe cubensis* é uma das espécies mais amplamente reconhecidas entre os fungos produtores de psilocibina. A cepa *Enigma* corresponde a uma mutação estável da linhagem *TidalWave*, a qual deriva de cruzamentos seletivos entre as variedades *B+* e *Penis Envy*. Esses cruzamentos laboratoriais visaram selecionar variantes genéticas com maior expressão de psilocibina e psilocina, conferindo a cepa *Enigma* características peculiares em relação às demais cepas da espécie. Diferentemente de outras cepas da espécie, apresenta morfologia atípica, caracterizada por corpos de frutificação irregulares e compactos, muitas vezes descritos como massas fúngicas ou aglomerados, em contraste com os basidiomas típicos, dotados de píleo e estipe (Cohen et al., 2025; Kurzbaum et al., 2025). Essa peculiaridade morfológica não compromete a biossíntese de seus metabólitos secundários; ao contrário, estudos relatam maior estabilidade e rendimento de psilocibina nessa cepa em comparação a outras variantes (Kurzbaum et al., 2025).

A escolha da cepa *Enigma*, portanto, fundamenta-se em seu elevado potencial de produção de psilocibina aliado à estabilidade genética conferida por sucessivos cruzamentos controlados, fatores que asseguram maior previsibilidade do perfil químico do material empregado nesta pesquisa.

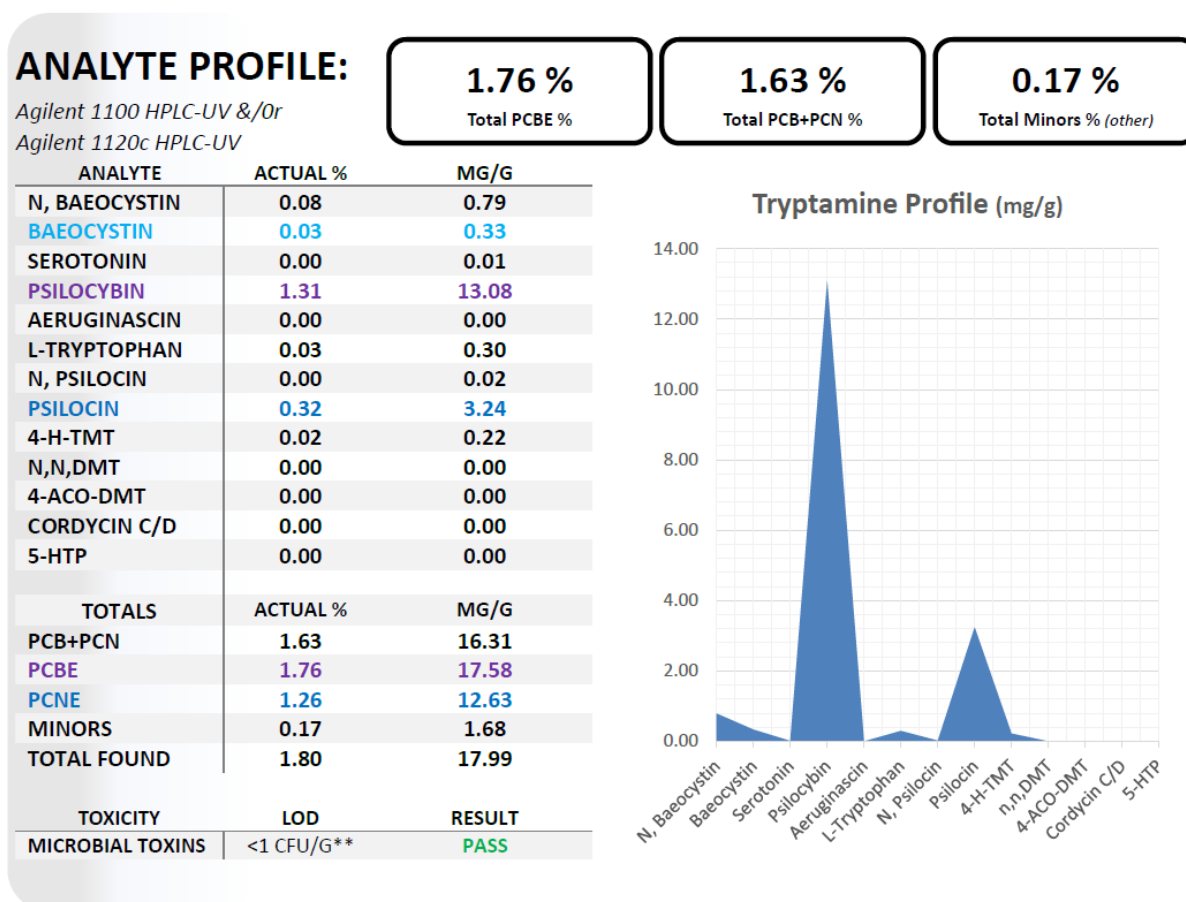
Figura 3: Cogumelo *Psilocybe cubensis* da cepa *Enigma*.



Legenda: Variedade *Enigma* pertencente à espécie *Psilocybe cubensis*. Seus basidiocarpos apresentam morfologia peculiar, caracterizada por estruturas densas em formato semelhante ao coral, com coloração predominantemente branca a amarelada (A). (B) mostra o cogumelo utilizado na presente pesquisa e enviado pela empresa parceira, Dra. Capivara. (C) demonstra como as amostras foram enviadas. Fonte: (A) adaptado de ROSENTHAL (2025), (B e C) autor.

As amostras foram armazenadas em temperatura ambiente, sob vácuo e protegidas da luz (Gotvaldová et al., 2021) e, em seguida, enviadas para o LANDI por correio (Figura 3). Após a abertura das embalagens, as alíquotas remanescentes foram acondicionadas em recipientes plásticos com baixa exposição ao oxigênio, mas não vacuolizados. Para a caracterização do perfil de alcaloides triptamínicos, as amostras foram analisadas pelo laboratório terceirizado *Introspective Arts Labs* (Intro Arts Lab), por meio de cromatografia líquida de alta eficiência com detecção ultravioleta (HPLC-UV). O laudo reportou a presença de norbaeocistina (0,79 mg/g), baecocistina (0,33 mg/g), psilocina (3,24 mg/g) e psilocibina (13,08 mg/g). Além dos valores individuais, foi reportada a categoria “PCBE” (psilocibina e compostos estruturalmente relacionados), cujo valor totalizou 17,58 mg/g de tecido fúngico seco (Figura 4).

Figura 4: Certificado de análise (Certificate of Analysis – C.O.A.) que acompanhou a amostra de *Psilocybe cubensis* da cepa *Enigma* utilizada na presente pesquisa.



Fonte: Introspective Arts Labs A.K.A “Intro Arts Lab”, assinado por Doma Nunzio, Chief Scientific Officer (2025).

Para padronização experimental, adotou-se esse valor agregado (17,58 mg/g) como representativo da concentração total de psilocibina equivalente no material analisado. Assim, todos os cálculos de preparo das infusões foram realizados com base nesse índice, garantindo que as doses utilizadas refletissem a contribuição conjunta da psilocibina e de seus principais análogos bioativos, assegurando maior reprodutibilidade dos ensaios.

No Brasil, estudos que envolvem psilocibina ou psilocina em sua forma pura só podem ser conduzidos mediante autorização específica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e aprovação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), quando em humanos. Recentemente, foi conduzida uma iniciativa autorizada para manipular psilocibina extraída de cogumelos, incluindo testes *in vitro* e em modelos animais voltados à avaliação da composição, potência, pureza e estabilidade da substância, como etapa prévia a futuros estudos clínicos. Contudo, cogumelos contendo psilocibina estão em um vácuo jurídico. Os cogumelos do gênero *Psilocybe* não são explicitamente proibidos na legislação, mas, como contêm psilocibina e psilocina, o uso para fins recreativos, medicinais ou de pesquisa ainda gera debate jurídico e acadêmico. O cadastro de um cogumelo no SISGEN (Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado) é uma exigência legal no Brasil, vinculada à Lei da Biodiversidade (Lei nº 13.123/2015) e ao Decreto nº 8.772/2016, que regulamentam o acesso ao patrimônio genético nacional e ao conhecimento tradicional associado. Desta forma, este estudo foi registrado e autorizado pelo Ministério do Meio Ambiente (Conselho de Administração e Gestão do Patrimônio Genético - SisGEN, número de registro: A68D263) (ANEXO III). Cabe destacar ainda, que este trabalho está devidamente regularizado dentro da instituição, uma vez que possui a aprovação da CEUA/UFSC, sob o cadastro 9066210824 (ANEXO I) e a justificativa formal de que a investigação se concentra no uso do fungo como material biológico, e não na manipulação da psilocibina isolada.

4.2.1 Preparo da infusão

Relatos informais presentes em diversas plataformas digitais (WHOLECELIUM, 2020; RISCALA, 2023), descrevem de maneira recorrente o uso de infusões preparadas com *Psilocybe cubensis*. Embora anedóticas, essas narrativas representam formas consolidadas de conhecimento popular e revelam um padrão de uso amplamente difundido entre os usuários. Considerando essa predominância no imaginário coletivo, optou-se por investigar a infusão como forma de preparo neste estudo. A escolha, portanto, teve por intuito compreender de que modo esse método amplamente mencionado dialoga, ou diverge, de análises experimentais conduzidas sob rigor laboratorial.

A infusão foi preparada utilizando água deionizada contendo 5% de ácido acético, a 80 °C, ajustada para pH 4,5, condição adequada para prevenir a degradação das triptaminas psicoativas (adaptado de KIRSTEN & BERNARDI, 2010; CASALE et al., 1985). A literatura descreve que compostos indólicos suscetíveis à oxidação, como a psilocibina, tendem a apresentar maior estabilidade quando mantidos em meios levemente ácidos. Nestas condições, a redução do pH diminui a taxa de reações oxidativas espontâneas, o que restringe a formação de produtos de degradação e subprodutos. Assim, a presença de um ácido orgânico fraco, como o ácido acético, pode atuar como agente acidificante do meio, contribuindo para a manutenção da integridade química dessas moléculas na infusão (GALDINO et al., 2025). A massa de *Psilocybe cubensis* foi previamente corrigida com base na quantificação de triptaminas totais (HPLC), de modo a obter o equivalente a 20 mg/kg de alcaloides por amostra. O material foi incubado em [1mg/1mL] de solução extratora, já aquecida a 80 °C, por 30 minutos (água), sendo os primeiros 10 minutos sob agitação em banho de cuba ultrassônica Cristófoli modelo LC-60, cuja frequência ultrassônica é de 40 kHz (kilohertz) e possui uma potência de aquecimento de 120 Watts, aquecido a 45 °C, a fim de se evitar a perda excessiva de calor para o meio. Nos minutos seguintes a infusão foi mantida em repouso sob a banca a temperatura ambiente. Após esse período, a solução foi diluída para obtenção das concentrações finais de 0,2 mg/mL e 0,02 mg/mL de triptaminas totais. Todo o procedimento foi realizado em ambiente protegido da luz.

4.3 MODELO DE FIBROMIALGIA

Para induzir o modelo de fibromialgia, foi utilizada a Reserpina (Sigma-Aldrich, USA) adaptado a partir do modelo descrito por Nagakura et al. (2009) para ratos e adaptado em camundongos (de Souza et al., 2014), seguindo estudos prévios no laboratório (Kraus et al., 2024). A Reserpina, diluída em salina e 5% de Tween 80, foi administrada subcutaneamente (0,25 mg/kg) aos animais por quatro dias consecutivos. A reserpina atua bloqueando os transportadores de monoaminas vesiculares (VMAT), impedindo a estocagem e liberação dos neurotransmissores, resultando em sua degradação no citosol (Südhof & Starke, 2008; Lobay, 2015). Um efeito adverso do uso crônico da reserpina é a depressão devido à depleção de monoaminas no organismo, a qual se demonstra como um comportamento tipo-depressivo nos animais submetidos a esse modelo (Golan, 2009).

4.4 TRATAMENTO

Para garantir o cegamento experimental, a administração dos tratamentos foi realizada por um pesquisador, enquanto a condução dos testes comportamentais ficou a cargo de outros. Dessa forma, os avaliadores não tinham conhecimento sobre a alocação dos animais nos diferentes grupos, o que reduziu significativamente a possibilidade de vieses e de influências nos resultados.

Os animais foram tratados por via oral, por meio de gavagem, imediatamente após a diluição das soluções experimentais. O grupo controle recebeu apenas água deionizada contendo 5% de ácido acético, ajustada para pH 4,5 (10 mL/kg), duas vezes ao dia, diariamente. O grupo controle positivo recebeu Duloxetina (10 mg/kg), administrada duas vezes ao dia, diariamente, conforme descrito por Heymann et al. (2017). A Duloxetina foi escolhida como controle positivo, uma vez que a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA aprovou a mesma para o tratamento da fibromialgia em 2008, com base em ensaios clínicos que demonstraram sua eficácia. Uma meta-análise recente de ensaios duplo-cegos randomizados apontou que a Duloxetina é mais eficaz que o placebo em reduzir os sintomas da fibromialgia, independentemente da dose utilizada (MIGLIORINI et al., 2023). Os tratamentos (veículo e duloxetina) foram realizados no período da manhã, entre 07-08 horas, e da tarde, entre 17-18 horas.

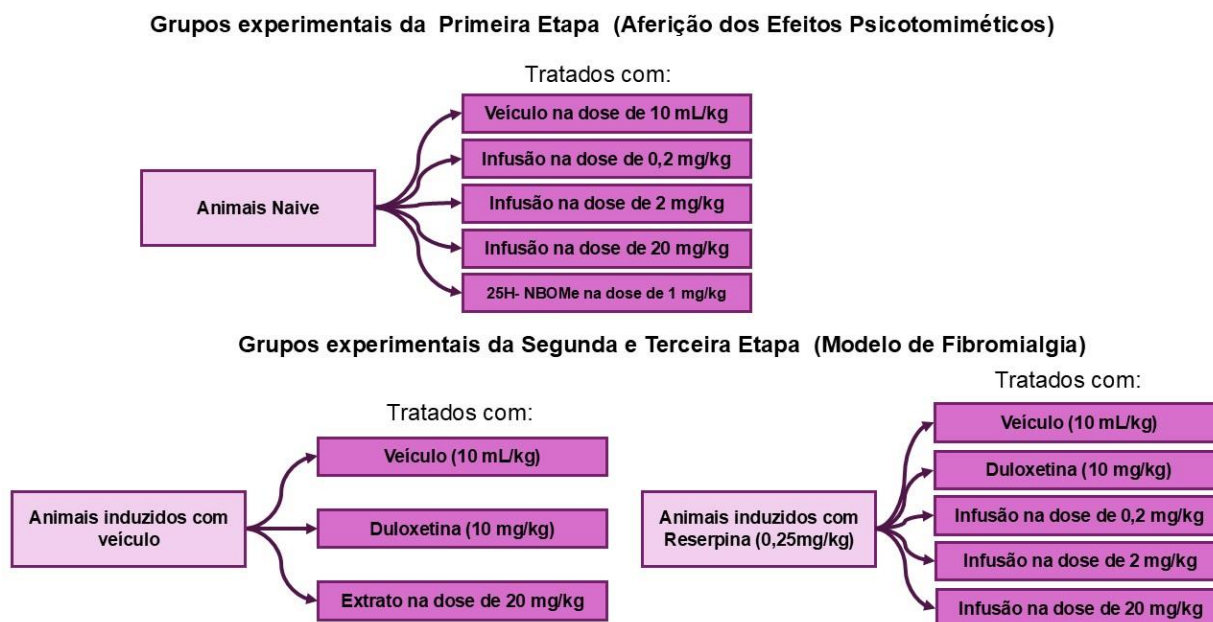
Neste estudo, as doses foram definidas com base no teor de triptaminas totais presentes nas infusões, expressas em mg/kg. As doses selecionadas - 0,2 mg/kg, 2

mg/kg e 20 mg/kg - foram escolhidas com fundamento na literatura prévia (Hibicke et al., 2020; Lyes et al., 2022). Para possibilitar sua administração, foram preparadas soluções contendo triptaminas totais nas concentrações de 0,02 mg/mL e 0,2 mg/mL, administradas por gavagem no volume de 10 mL/kg, o que permitiu atingir, respectivamente, as doses de 0,2 mg/kg e 2 mg/kg. Já para a dose mais elevada (20 mg/kg), utilizou-se uma solução a 20 mg/mL, administrada no volume de 20 mL/kg, uma vez que concentrações superiores eram inviáveis devido às limitações físico-químicas do extrato fúngico. Assim, a adoção de diferentes concentrações e volumes de administração foi necessária para garantir a precisão das doses, respeitando ao mesmo tempo os limites técnicos e de segurança para gavagem oral em camundongos.

As doses utilizadas correspondem ao espectro de microdoses, não sendo, portanto, esperada a indução de efeitos psicotomiméticos (Polito, 2022; Cavarra et al., 2022; Holze et al., 2023). A quantificação das triptaminas na infusão foi ajustada de modo a respeitar os limites descritos na literatura e permanecer amplamente abaixo da dose letal média (LD50) de 293,0 mg/kg (Geiger et al., 2018). O tratamento com a infusão aquosa padronizada de *Psilocybe cubensis* foi realizado uma única vez ou de três em três dias (dias 1, 4, 7 e 10 após a reserpina), mais bem explicado no item de delineamento experimental.

Para a aferição de efeitos psicotomiméticos foram utilizados animais naïve (não submetidos a qualquer indução prévia), os quais receberam tratamento com a infusão de *Psilocybe cubensis* nas concentrações de 0,2 mg/kg, 2 mg/kg e 20 mg/kg para cada animal e 25H-NBOMe na dose de 1 mg/kg, como controle positivo. Posteriormente, foi proposto o modelo de fibromialgia (induzido por Reserpina). Nesta fase, os animais foram divididos em dois grandes grupos: Animais induzidos apenas com veículo e tratados com (1) Veículo (10 mL/kg) – Grupo Salina; (2) Duloxetina (10 mg/kg) – Grupo Sal+DULOX; (3) *Psilocybe cubensis* (20 mg/kg) – Grupo SAL+20. Animais induzidos com Reserpina (0,25 mg/kg) e tratados com: (1) Veículo (10 mL/kg) – Grupo Controle; (2) Duloxetina (10 mg/kg) - RES+DULOX; (3) *Psilocybe cubensis* na dose de 0,2 mg/kg, (4) *Psilocybe cubensis* na dose de 2 mg/kg; (5) *Psilocybe cubensis* na dose de 20 mg/kg. Os grupos experimentais estão dispostos em um esquema representado na Figura 5.

Figura 5: Grupo Experimentais e seus tratamentos.



Legenda: Representação esquemática dos grupos experimentais da pesquisa. Fonte: O autor.

4.5 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Este trabalho foi conduzido em três etapas experimentais. Na primeira etapa, o objetivo foi verificar a ausência de efeitos psicotomiméticos decorrentes da administração da infusão de *Psilocybe cubensis*. Para isso, avaliou-se o comportamento dos animais a fim de identificar possíveis alterações perceptivas e sensoriais semelhantes às induzidas por alucinógenos clássicos. Como previamente estabelecido, buscou-se empregar doses inferiores ao limiar psicotomimético, alinhadas ao conceito de microdoses, já reconhecido por permitir benefícios terapêuticos sem induzir alterações perceptuais marcantes, conferindo maior segurança ao uso clínico (Kaypak & Raz, 2022).

Na segunda etapa, animais foram submetidos ao modelo de fibromialgia induzida por reserpina durante quatro dias consecutivos. Diferentemente do observado na segunda leva de animais (descrita abaixo), constatou-se a presença de dor a partir do quarto dia de administração. Nesta etapa foram avaliados, portanto, parâmetros de nocicepção (hiperalgesia mecânica e térmica, além de nocicepção espontânea) e de comportamento tipo-depressivo.

Na terceira e última etapa, outro grupo de animais também foi induzido ao modelo de fibromialgia. Contudo, nesta ocasião não se observou dor após o terceiro dia de administração da reserpina, mesmo após ajustes do protocolo de Nagakura et al. (2009). Assim, nesta etapa foram priorizadas avaliações de comportamentos tipo-depressivo e tipo-ansioso (não presentes no documento atual), em vez da nocicepção.

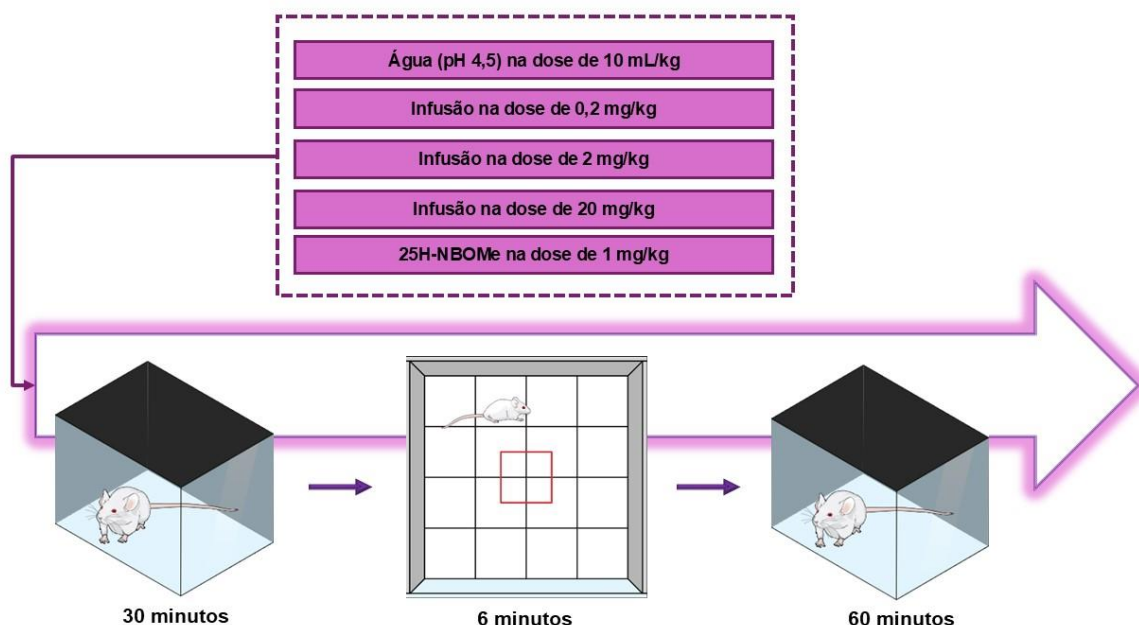
4.5.1 Delineamento Experimental - Etapa 1

Para a avaliação dos comportamentos psicotomiméticos induzidos pela infusão de psilocibina, os animais receberam os respectivos tratamentos e foram imediatamente alocados em caixas de acrílico, onde permaneceram por 30 minutos. Durante esse período inicial, observadores treinados monitoraram cada animal individualmente, registrando parâmetros comportamentais característicos do estado psicotomimético, tais como a resposta de contração da cabeça (do inglês *Head Twitch Response* – HTR), o comportamento em que o roedor utiliza a pata traseira para coçar a região da orelha repetidamente (do inglês *Ear Scratch Response* – ESR), movimentos estereotipados de mastigação (do inglês *Gnawing*), episódios de autolimpeza excessiva (do inglês *Grooming*) e o movimento involuntário das patas anteriores do roedor, semelhante a um tremor ou sacudida (do inglês *Hand Shaking*).

Após essa primeira fase de observação, os animais foram transferidos para o aparato do teste de campo aberto, onde permaneceram por seis minutos, a fim de avaliar a locomoção espontânea e o comportamento exploratório, além do comportamento tipo-ansioso. Concluído o teste, os animais retornaram às caixas de vidro, sendo novamente observados por 60 minutos adicionais, com ênfase na quantificação dos mesmos parâmetros comportamentais psicotomiméticos previamente descritos. Uma representação gráfica dessa etapa está demonstrada na Figura 6.

Esse protocolo experimental foi delineado para contemplar um modelo temporal (time-course) nas fases iniciais após a administração da substância, permitindo uma análise dinâmica dos efeitos agudos da infusão de *Psilocybe cubensis*. O delineamento adotado seguiu recomendações metodológicas amplamente utilizadas em estudos prévios, garantindo comparabilidade e robustez experimental (adaptado de Kirsten & Bernardi, 2010; Brown et al., 2017; Dodd et al., 2022).

Figura 6: Delineamento Experimental Etapa 1.



Legenda: Avaliação dos comportamentos psicotomiméticos. Os animais receberam os tratamentos e foram alocados em caixas de vidro (30 minutos), avaliados no campo aberto (6 minutos) e retornaram para as caixas de vidro para observação dos comportamentos (60 minutos). Fonte: O autor.

4.5.2 Delineamento Experimental - Etapa 2

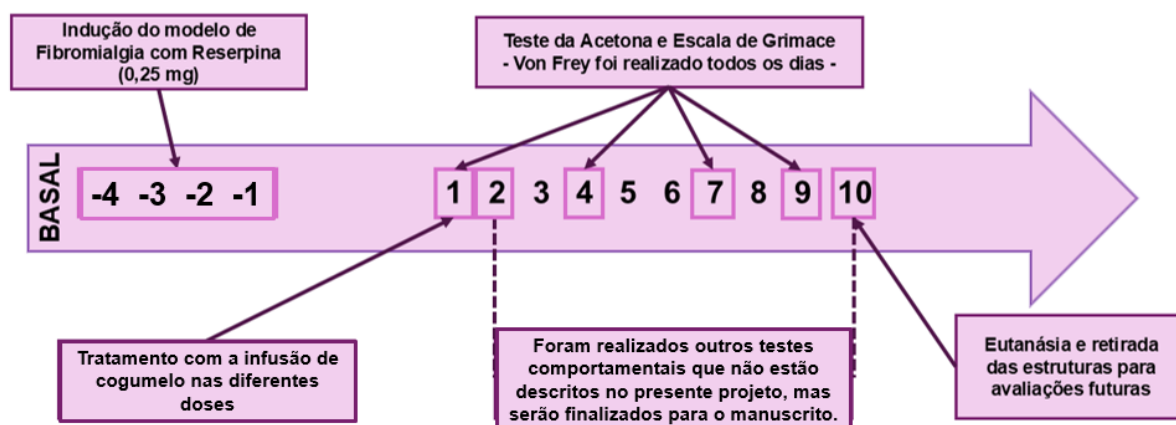
Após a indução do modelo de fibromialgia, os animais foram acompanhados e avaliados ao longo de um período de 10 dias. O tratamento foi administrado apenas no dia 1 do delineamento experimental, que corresponde a 24 horas após a última injeção de reserpina. Para a avaliação de comportamentos tipo-depressivo, os animais foram submetidos ao teste de borrifagem de sacarose no dia 3 e ao teste de suspensão pela cauda no dia 10.

No que se refere à nocicepção, o limiar mecânico foi avaliado diariamente, do dia 1 ao dia 10, por meio do teste de Von Frey. Além disso, nos dias 1, 4, 7 e 10, foram aplicados o teste da acetona, para análise da hiperalgesia térmica ao frio, e a avaliação da escala de Grimace, para avaliação de expressões faciais de dor.

Ao término do experimento, os animais foram eutanasiados e tiveram estruturas do sistema nervoso central coletadas, especificamente córtex pré-frontal, hipocampo e medula espinhal, para análises posteriores que serão utilizadas para a elaboração de manuscrito científico, com vistas à submissão e publicação em

periódico especializado da área. O delineamento experimental e a organização dos grupos estão representados na Figura 7.

Figura 7: Delineamento Experimental Etapa 2.



Legenda: Linha do tempo experimental referente à indução do modelo de fibromialgia e aos tratamentos subsequentes. Nos dias -4 a -1, os animais foram submetidos à indução do modelo de fibromialgia com reserpina (0,25 mg/kg subcutânea). No dia 1, foi iniciado o tratamento com a infusão de *Psilocybe cubensis* nas diferentes doses estabelecidas. Ao longo do período experimental, foram realizados testes comportamentais na seguinte ordem: teste do ninho (TN), campo aberto (CA), borrifagem de sacarose (BS) e suspensão pela cauda (SPC). No décimo dia, os animais foram eutanasiados e as estruturas de interesse foram coletadas para análises posteriores. Fonte: O autor.

4.5.3 Delineamento Experimental - Etapa 3

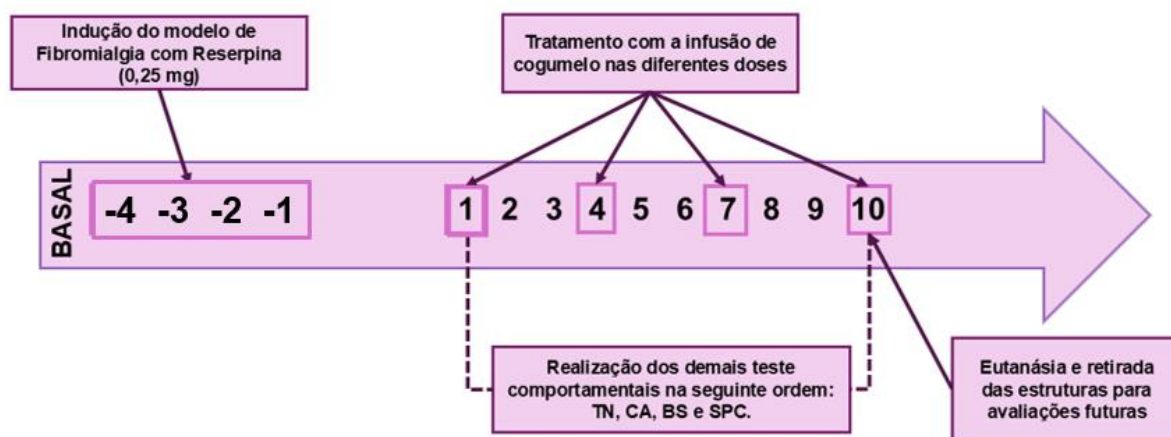
Essa etapa teve como objetivo verificar se a administração repetida da infusão de *Psilocybe cubensis*, realizada em quatro sessões ao longo de 10 dias, poderia potencializar os efeitos observados com a administração única da etapa anterior, especialmente no comportamento tipo-depressivo.

Após a indução do modelo de fibromialgia, os animais foram acompanhados por um período de 10 dias, recebendo tratamento nos dias 1, 4, 7 e 10 do delineamento experimental. As avaliações comportamentais foram realizadas nos dias 1, 3, 5 e 10, contemplando os seguintes testes: construção de ninhos, borrifagem de sacarose, campo aberto e suspensão pela cauda, respectivamente. Ressalta-se que os resultados referentes ao teste de construção de ninhos e ao teste de campo

aberto ainda não foram totalmente analisados e, portanto, não estão incluídos no presente documento.

Ao término do experimento, os animais foram eutanasiados e as estruturas encefálicas e medulares de interesse (córtex pré-frontal, hipocampo e medula espinhal) foram coletadas e armazenadas para análises posteriores. Esses dados adicionais subsidiarão a elaboração de um manuscrito científico, com vistas à submissão e publicação em periódico especializado da área. O delineamento experimental e a organização dos grupos encontram-se apresentados na Figura 8.

Figura 8: Delineamento Experimental Etapa 3.



Legenda: Linha do tempo experimental referente à indução do modelo de fibromialgia e aos tratamentos subsequentes. Nos dias -4 a -1, os animais foram submetidos à indução do modelo de fibromialgia com reserpina (0,25 mg/kg subcutânea). No dia 1, foi iniciado o tratamento com a infusão de *Psilocybe cubensis* nas diferentes doses estabelecidas. O tratamento foi realizado também nos dias 4, 7 e 10. Ao longo do período experimental, foram realizados testes comportamentais na seguinte ordem: teste do ninho (TN), campo aberto (CA), borrifagem de sacarose (BS) e suspensão pela cauda (SPC). No décimo dia, os animais foram eutanasiados e as estruturas de interesse foram coletadas para análises posteriores. Fonte: O autor.

4.6 TESTES COMPORTAMENTAIS

4.6.1 Avaliação dos efeitos psicotomiméticos

Para a avaliação dos comportamentos psicotomiméticos induzidos pela infusão de psilocibina, os animais receberam os respectivos tratamentos e foram imediatamente alocados em caixas de vidro. Durante 90 minutos, cada animal foi

monitorado individualmente por observadores treinados, cegados quanto ao tratamento. Todas as sessões foram registradas em vídeo, permitindo posterior conferência dos dados. A análise consistiu na recontagem independente dos comportamentos pelos observadores, seguida de comparação e validação conjunta dos registros. Dessa forma, assegurou-se maior precisão e confiabilidade na quantificação dos parâmetros comportamentais característicos:

a) Resposta de Contração da Cabeça

A resposta de contração da cabeça consiste em espasmos rápidos e ritmados da cabeça, induzidos pela ativação do receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}. Trata-se de um marcador translacional robusto, considerado análogo ao comportamento provocado por alucinógenos em humanos (Halberstadt et al., 2013; Hanks & González-Maeso, 2013).

b) Resposta de Coçar a Orelha

Definida como o ato repetitivo de coçar a região auricular ou peri-auricular com a pata posterior. É descrita como marcador etológico associado à ativação serotoninérgica central e preditor de efeitos psicotomiméticos em roedores (Halberstadt; Ginsburg; Ressler, 2020).

c) Mastigação, Autolimpeza e Tremor das Mãos

A mastigação é caracterizada por movimentos mandibulares repetitivos na ausência de alimento, configurando uma atividade estereotipada. O comportamento de autolimpeza corresponde a sequências excessivas e repetitivas de limpeza corporal, que extrapolam o padrão fisiológico. Já o tremor das mãos consiste em movimentos vibratórios rápidos das patas anteriores, de curta duração. Esses comportamentos são reconhecidos como marcadores da atividade psicotomimética de triptaminas clássicas em roedores (Kirsten & Bernardi, 2010).

d) Teste do Campo Aberto

Após os primeiros 30 minutos de observação nas caixas de vidro, os animais foram transferidos para o teste do campo aberto. Utilizado para avaliar a atividade locomotora e o comportamento exploratório geral dos animais, fornecendo parâmetros adicionais de coordenação motora e ansiedade (Mechan et al., 2002). O aparato

utilizado consistiu em uma arena aberta, construída em madeira lisa, com dimensões de 60 × 40 × 40 cm. Cada animal foi colocado individualmente no centro da arena (pesquisador com mão em forma de concha), onde pôde explorar livremente o ambiente. O comportamento foi registrado em vídeo durante 6 minutos, por meio de uma câmera posicionada para captação integral da área. Foram avaliados parâmetros de locomoção, representados pelo número de cruzamentos entre as áreas da arena, e de ansiedade, medidos pelo tempo de permanência na região central e periférica. Ao término de cada sessão, a arena foi higienizada com solução de etanol a 10%, a fim de eliminar pistas olfativas que pudessem influenciar os resultados subsequentes.

4.6.2 Avaliações de nocicepção

Nas avaliações subsequentes, os testes experimentais foram conduzidos por observadores treinados e cegados em relação aos tratamentos, garantindo imparcialidade na coleta dos dados.

a) Teste de Von Frey

A hiperalgesia mecânica foi avaliada pelo teste de von Frey, utilizando o método *up & down* descrito por Chaplan et al. (1994), com algumas modificações. Para o ensaio, os camundongos foram individualmente alocados em caixas de acrílico (9 × 7 × 11 cm) dispostas sobre plataformas elevadas a 40 cm de altura, compostas por malha de arame fenestrada, o que possibilitou o acesso à superfície plantar da pata traseira direita. Filamentos de von Frey (0,02; 0,04; 0,07; 0,16; 0,4; 1,4; 2,0; 4,0 g; VFH) foram aplicados perpendicularmente à região plantar até ocorrer leve encurvamento do filamento. O teste iniciou-se com o filamento de 0,4 g, e a escolha subsequente (de maior ou menor gramatura) foi determinada pela ausência ou presença da resposta de retirada da pata. Os limites de gramatura dos filamentos estabelecidos nesse trabalho, foram de 0,07 gramas para o menor filamento aplicado aos animais e de 2,0 g para o maior. A frequência das respostas foi registrada após até seis aplicações dos filamentos. O limiar mecânico foi então calculado no programa *Microsoft Excel*®, considerando o número de retiradas como proporção para estimar o limiar de resposta a 50%.

b) Teste da Acetona

hiperalgesia térmica ao frio foi avaliada pelo método da gota de acetona, conforme descrito por Yoon et al. (1994), com modificações. Para o ensaio, os camundongos foram colocados individualmente em caixas de acrílico (9 × 7 × 11 cm), posicionadas sobre plataformas elevadas a 40 cm de altura, constituídas por malha de arame fenestrada, permitindo o acesso à superfície plantar das patas. Com o auxílio de uma seringa, uma gota de 50 µL de acetona foi aplicada na superfície plantar da pata traseira direita. O comportamento dos animais foi observado por 20 segundos e classificado segundo a seguinte escala: 0 = ausência de resposta; 1 = retirada rápida da pata, movimento de carimbar ou agitação (≤ 1 s); 2 = movimentos repetidos de carimbar, agitação ou elevação da pata (≤ 3 s); 3 = comportamentos anteriores por mais de 3 s ou lambidas na pata por > 3 s. Um ponto adicional foi atribuído em casos de vocalização durante o teste. Cada animal recebeu três aplicações, e o escore final foi obtido pela média das pontuações registradas.

c) Escala de Grimace

A escala *Grimace*, desenvolvida por Langford et al. (2010), foi empregada para avaliar expressões faciais associadas à dor, permitindo estimar a experiência de dor espontânea dos camundongos. O método considera cinco parâmetros: estreitamento da área orbital (fechamento palpebral), protuberância do nariz, protuberância do músculo da bochecha, posição das orelhas e alterações nas vibrissas. Cada parâmetro foi pontuado de acordo com uma escala ordinal, em que 0 = ausente, 1 = moderadamente visível e 2 = severo. Para análise, os animais foram filmados por 2 minutos e, a partir das gravações, selecionaram-se três frames representativos por animal. Cada frame foi avaliado individualmente, e a média dos escores obtidos para cada parâmetro foi calculada. O resultado foi expresso como a soma das médias de todos os parâmetros, gerando um índice global de dor para cada dia de avaliação.

4.6.3 Avaliações do comportamento tipo-depressivo

a) Teste da Borrifagem de Sacarose (BS)

O teste de borrifagem de sacarose foi conduzido conforme descrito por Isingrini et al. (2010), com modificações. O procedimento consistiu na aplicação de 1 mL de

solução de sacarose a 10% sobre o dorso do animal, utilizando-se uma seringa, seguida da dispersão manual da solução sobre o pelo. Devido à sua viscosidade, a sacarose adere à pelagem, induzindo comportamentos de autolimpeza (grooming). Após a aplicação, cada animal foi colocado individualmente em uma caixa de acrílico (30 × 30 × 20 cm) e observado por 5 minutos, registrando-se a duração total do tempo de autolimpeza (em segundos). A intensidade da autolimpeza subsequente reflete o grau de anedonia e de alterações motivacionais, ou seja, a redução desse comportamento é interpretada como um marcador de prejuízos no autocuidado e na motivação, refletindo sintomas análogos à anedonia em humanos (Willner, 1984). Entre os ensaios, o aparato experimental foi higienizado com solução de etanol a 10% para eliminar pistas olfativas residuais.

b) Suspensão pela Cauda (SPC)

O teste de suspensão pela cauda foi conduzido conforme descrito por Steru et al. (1985), com adaptações. Esse método expõe os animais a um estresse agudo, inevitável e inescapável, por meio da suspensão pela cauda, permitindo avaliar o tempo até a adoção de uma postura imóvel. A duração da imobilidade é interpretada como um indicador de 'desespero comportamental', sendo períodos prolongados associados a maior expressão de comportamento tipo-depressivo. Trata-se de um teste amplamente empregado na triagem e avaliação de fármacos com potencial efeito antidepressivo (Juszczak et al., 2006).

Os camundongos foram testados em sala com isolamento acústico e suspensos a 50 cm do solo por fita adesiva fixada à extremidade distal da cauda, presa a uma superfície plana (bancada). Garantiu-se que os animais não tivessem contato com paredes ou estruturas que possibilitassem escalada. O procedimento foi filmado durante 6 minutos, e a análise considerou como imobilidade a ausência de movimentos ativos ou alterações posturais significativas.

4.7 EUTANÁSIA

Imediatamente após os últimos testes comportamentais os animais foram eutanasiados por um pesquisador treinado utilizando a técnica de deslocamento cervical, sem uso de anestésico (Gagea-Iurascu & Craig, 2012; CONCEA, 2018). As estruturas de interesse foram coletadas imediatamente após, e acondicionadas de acordo com as avaliações de interesse a serem realizadas.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A distribuição da normalidade dos grupos experimentais foi avaliada para cada parâmetro pelo teste de Kolmorov-Smirnov. No caso dos parâmetros com distribuição normal dos grupos, foi aplicada uma análise de variância (ANOVA de uma via), seguido do pós-hoc de Tukey (campo aberto e avaliações do comportamento tipo-depressivo). Para as avaliações de nocicepção foi usada análise de variância (ANOVA de duas vias), seguido do pós-hoc de Bonferroni. Também foi calculada a área sob a curva para os resultados de hiperalgesia mecânica (von Frey), hiperalgesia térmica e avaliação da escala de Grimace. Foram considerados significativos os valores de $P < 0,05$. Os dados foram representados como média $\pm$ erro padrão da média (distribuição normal) ou em mediana e intervalo interquartil (distribuição não normal).

5. RESULTADOS

5.1 O COGUMELO *Psilocybe cubensis* (*Enigma*) NÃO POSSUI EFEITOS PSICOTOMIMÉTICOS

Nos testes de avaliação dos comportamentos psicotomiméticos, observou-se que os animais do grupo Salina praticamente não apresentaram respostas em nenhum dos parâmetros avaliados. Em contrapartida, o NBOMe, utilizado como controle positivo, induziu intensamente a resposta de contração da cabeça, especialmente no período inicial de 0–30 minutos, com valores que chegaram a 30 eventos, permanecendo em menor intensidade até os 90 minutos de avaliação. O *Psilocybe cubensis*, por sua vez, nas doses de 0,2, 2 e 20 mg/kg, não evocou respostas de contração da cabeça de maneira robusta, demonstrando apenas respostas discretas e inferiores às observadas com o NBOMe, compatíveis com o espectro de microdoses (Figura 9A).

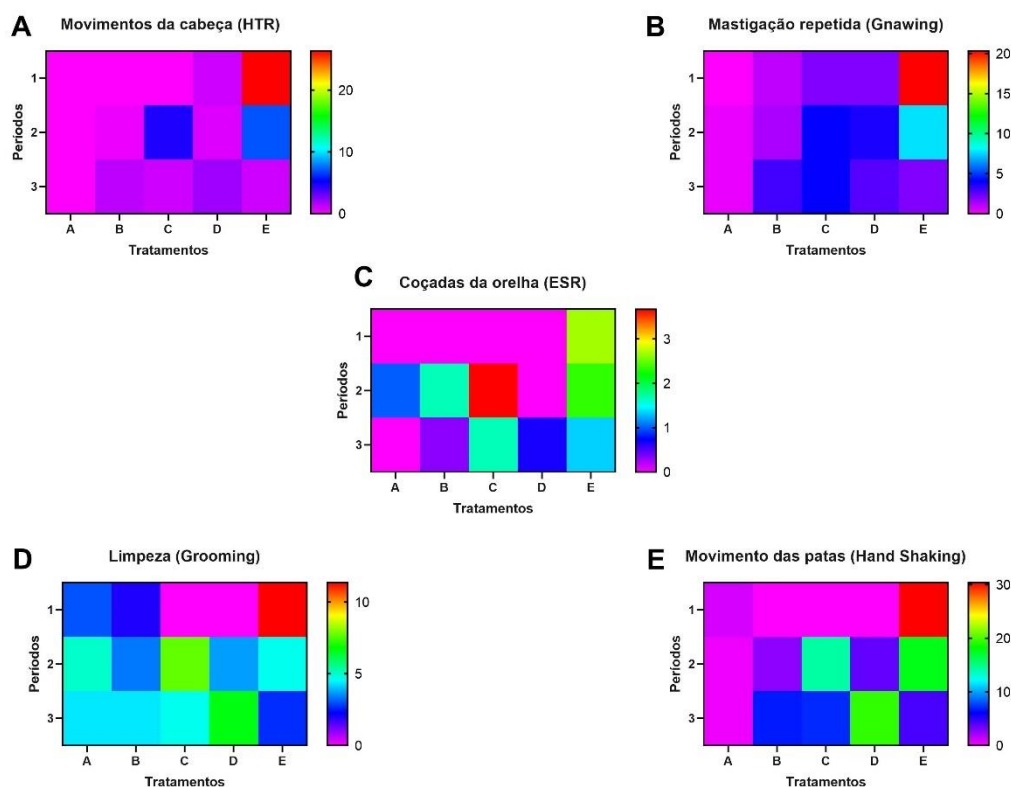
No comportamento de mastigação, os animais tratados com *P. cubensis* exibiram aumento progressivo e dose-dependente, principalmente nos períodos iniciais, com destaque para a dose de 2 mg/kg, que atingiu até 10 eventos no intervalo de 30–60 minutos (Figura 9B). Apesar disso, os valores permaneceram muito inferiores aos observados com NBOMe, que induziu respostas elevadas já no período inicial (29 eventos em 0–30 minutos). Quanto a resposta de coçar a orelha, não foram detectadas alterações relevantes nos grupos tratados com *P. cubensis*, sendo observados apenas poucos eventos isolados, enquanto o NBOMe também não apresentou efeito expressivo nesse parâmetro (Figura 9C).

O comportamento de limpeza mostrou-se mais sensível à administração do *P. cubensis*, sobretudo nas doses de 2 e 20 mg/kg, com aumento acentuado nos períodos de 30–60 e 60–90 minutos (até 13 e 12 eventos, respectivamente), quando comparado ao grupo Salina (Figura 9D). O NBOMe, por outro lado, não promoveu incremento expressivo de autolimpeza em relação ao controle. Já em relação ao tremor de mãos, o NBOMe induziu forte resposta logo nos primeiros 30 minutos (43 eventos), que se manteve elevada ao longo das demais observações. O *P. cubensis* também promoveu esse comportamento de forma mais evidente nas doses de 0,2 e 20/kg mg, principalmente entre 30–60 minutos, período em que a dose intermediária

alcançou 30 eventos. Ainda assim, a magnitude da resposta foi inferior à observada com NBOMe (Figura 9E).

De forma geral, os resultados demonstram que o NBOMe reproduziu o perfil psicotomimético esperado, confirmando a sensibilidade do modelo. Todos os dados brutos podem ser observados na Tabela 1. O cogumelo *Psilocybe cubensis*, quando administrado em doses compatíveis com o regime de microdosagem, evocou respostas discretas em parâmetros específicos, como mastigação, autolimpeza e tremor de mãos, sem, contudo, induzir rotações de cabeça de maneira significativa. Esses achados sugerem que, nas doses testadas, o *P. cubensis* não produz efeitos psicotomiméticos clássicos robustos, reforçando sua adequação ao delineamento experimental proposto.

Figura 9. Avaliação dos efeitos psicotomiméticos.



Legenda: As avaliações estão demonstradas em gráficos de calor em diferentes períodos, destacando a intensidade/frequência relativa do comportamento. O eixo X corresponde ao tempo de avaliação (períodos) e o eixo Y aos grupos experimentais. A escala de cores indica a frequência relativa do comportamento, variando de rosa (baixa expressão - 0) a vermelho (alta expressão - 3). Os períodos de avaliação foram realizados de 0-30 min (1), 30-60 min (2), e 60-90 min (3) após os tratamentos

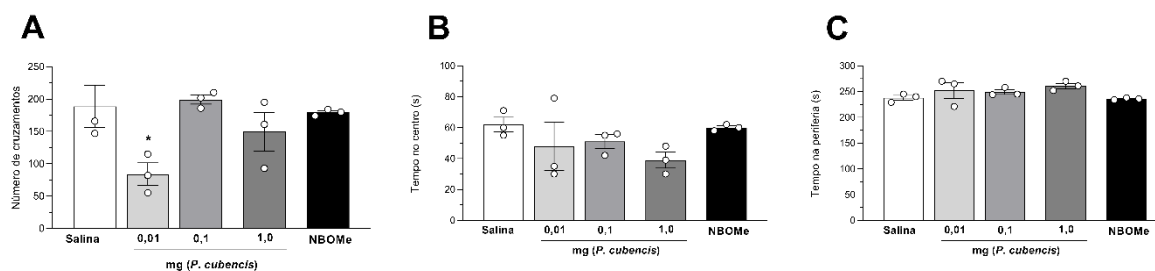
experimentais. Os tratamentos foram realizados com salina (A), com as doses de *Psilocybe cubensis* (B – 0,2 mg/kg; C – 2 mg/kg; D - 20 mg), e um tratamento controle com NBOMe (E). O gráfico A demonstra os dados de avaliação dos movimentos rápidos e bruscos da cabeça, denominado resposta de rotação de cabeça. O gráfico B representa o comportamento de mastigação repetida. C apresenta o comportamento coçar a orelha, em que o roedor utiliza a pata traseira para coçar a região da orelha repetidamente. D demonstra o comportamento de autolimpeza do animal. O gráfico E evidencia a frequência do movimento involuntário das patas anteriores do roedor, semelhante a um tremor ou sacudida. Fonte: O autor.

Tabela 1: Dados da avaliação dos comportamentos psicotomiméticos.

Comportamento	Período	Grupos experimentais														
		Salina			<i>P. cubensis</i>									NBOMe		
					0,2 mg/kg			2 mg/kg			20 mg/kg					
Resposta de Contração da Cabeça	0 – 30'	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	25	30	24
	30' – 60'	0	0	0	1	0	0	6	5	3	0	1	1	6	9	6
	60' – 90'	0	0	0	0	1	3	0	2	1	2	3	1	0	1	2
Mastigação	0 – 30'	0	0	0	1	1	1	2	2	2	2	2	2	13	29	19
	30' – 60'	0	1	0	1	1	2	10	2	0	1	5	5	4	11	8
	60' – 90'	1	0	0	7	2	0	6	4	2	3	3	2	0	4	2
Resposta de Coçar a Orelha	0 – 30'	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	6
	30' – 60'	1	2	0	3	1	1	0	8	3	0	0	0	0	0	7
	60' – 90'	0	0	0	0	0	1	0	3	2	0	0	2	0	0	4
Autolimpeza	0 – 30'	3	3	3	2	2	2	0	0	0	0	0	0	12	10	12
	30' – 60'	6	1	8	5	1	4	3	13	7	5	6	0	5	5	4
	60' – 90'	4	4	5	1	5	7	0	8	6	5	12	3	0	8	0
Tremor de Mãos	0 – 30'	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	43	36	12
	30' – 60'	1	0	0	8	0	0	8	30	5	0	4	7	20	14	19
	60' – 90'	0	1	0	16	1	3	1	16	4	15	4	39	1	1	11

No teste do campo aberto, observou-se que a dose de 0,2 mg/kg de *Psilocybe cubensis* reduziu significativamente o número de cruzamentos em comparação ao grupo salina ($p < 0,05$), indicando menor atividade locomotora. As demais doses (2 e 20 mg/kg), bem como o grupo NBOMe, não diferiram do controle (Figura 10A). Quanto ao tempo de permanência no centro (Figura 10B) e na periferia da arena (Figura 10C), não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos, sugerindo que a infusão não alterou de forma consistente o comportamento tipo-ansioso dos animais.

Figura 10. Efeito do cogumelo *Psilocybe cubensis* no teste do campo aberto.



Legenda: A mostra o número de cruzamentos. B o tempo de permanência no centro do aparato do campo aberto, e C o tempo de permanência nos quadrantes da periferia do aparato. Os tratamentos foram realizados com salina (coluna branca), com as doses de *Psilocybe cubensis* (coluna cinza clara – 0,2 mg/kg; coluna cinza média – 2 mg/kg; coluna cinza escura - 20 mg/kg), e um tratamento controle com NBOMe (coluna preta). N=3 em todos os grupos. Os símbolos indicam as diferenças estatísticas: * $p < 0,05$ – Salina comparado com o grupo 0,2 mg/kg (A). Foi utilizado ANOVA de uma via seguido pelo teste post-hoc de Tukey. Os dados foram representados como média $\pm$ erro padrão da média. Fonte: O autor.

5.2 POTENCIAL ANTINOCICEPTIVO DO COGUMELO *Psilocybe cubensis*

Antes da indução do modelo de fibromialgia, que pode ser observado na Figura 11 (principalmente na Figura 11A) verifica-se que não houve diferença estatística entre o grupo Salina (não recebeu reserpina) e os demais grupos que receberam reserpina. Após a indução do modelo de fibromialgia, os animais foram acompanhados e avaliados ao longo de 10 dias. Logo após a indução do modelo, observou-se que a reserpina foi capaz de causar hiperalgesia mecânica nos animais ($p < 0,001$), comparando-se o grupo Controle com o Salina, e esse efeito permaneceu ao longo dos dias de avaliação (Figura 11C).

O tratamento com Duloxetina duas vezes ao dia apresentou aumento significativo do limiar mecânico tanto no protocolo de avaliação em horas (Figura 11A) quanto em dias (Figura 11C). O grupo apresentou aumento do limiar 1h pós-tratamento ($p = 0,0255$) e esse efeito se manteve consistente entre 2h e 9 dias, com valores variando de $p < 0,0001$ a $p = 0,0438$.

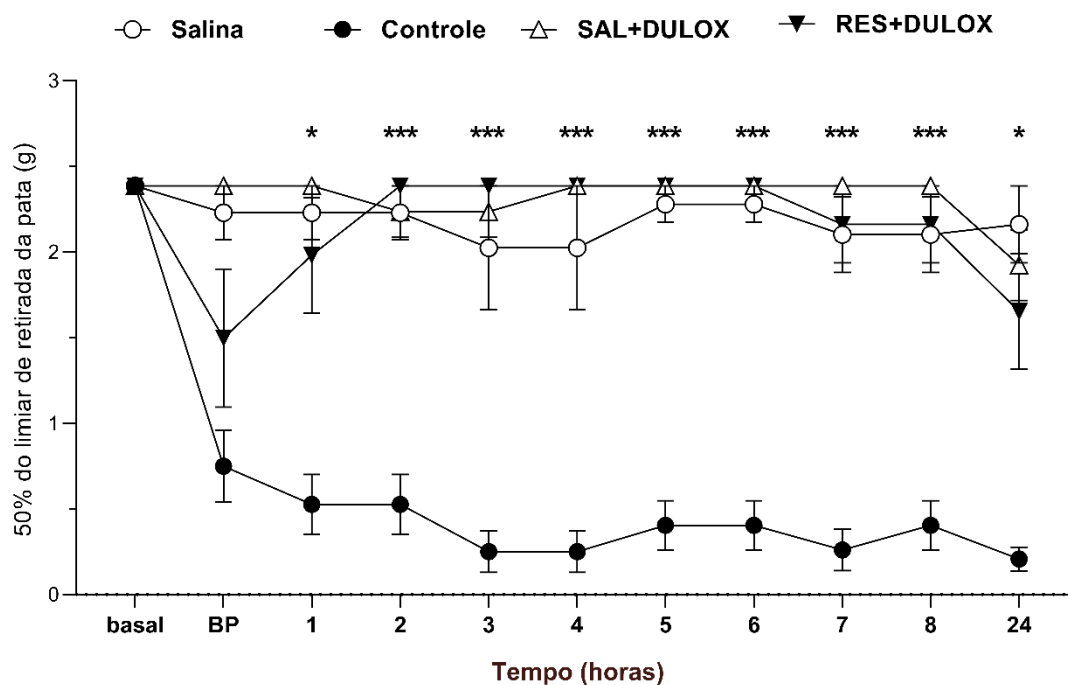
O tratamento com a infusão de *P. cubensis* foi administrado apenas no dia 1 do delineamento experimental, correspondente a 24 horas após a última injeção de reserpina. No delineamento de tratamento com a infusão de *P. cubensis* (Figuras 11B e 11D), verificou-se que todas as doses testadas (0,2, 2 e 20 mg/kg) atenuaram a

hiperalgesia mecânica induzida pela reserpina, mantendo limiares significativamente mais elevados em comparação ao grupo Controle. Esse efeito foi evidente tanto nas avaliações em horas (Figura 11B) quanto nas avaliações diárias (Figura 11D). A dose de 0,2 mg/kg promoveu efeito significativo já na 1h pós-tratamento ($p < 0,0001$), que se manteve robusto até o 9º dia ($p = 0,0039$). De forma semelhante, a dose de 2 mg/kg/kg também apresentou efeito precoce e consistente em todos os pontos avaliados, com significância marcante entre 3h e 8h ($p < 0,0001$) e ainda evidente no 5º dia ($p = 0,0015$). Por outro lado, a dose de 20 mg/kg apresentou um perfil distinto, sendo eficaz apenas nas primeiras horas (1h: $p = 0,0007$; 2h: $p = 0,0067$; 3h: $p = 0,0009$), mas sem significância em alguns momentos posteriores (5h, 7h e do 6º ao 9º dia; ns). Ainda assim, diferenças relevantes foram observadas em pontos intermediários, como 4h ($p = 0,0194$), 6h ($p = 0,0421$) e 4º dia ($p = 0,0049$).

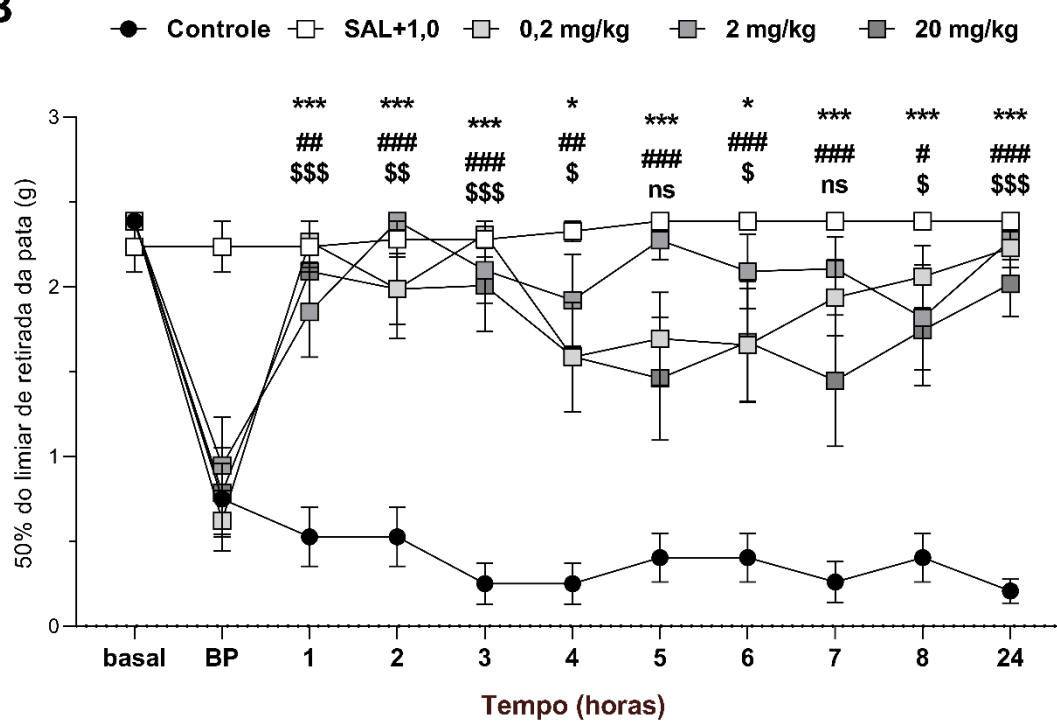
A análise da área sob a curva (AUC) (Figura 11E) reforça esses achados, mostrando que as três doses de *P. cubensis* promoveram elevação significativa do limiar mecânico dos animais nos quais foi administrada reserpina ($p < 0,001$), com magnitudes comparáveis ao tratamento de referência com duloxetina. Esses resultados sugerem que a infusão de *P. cubensis* apresenta efeito antinociceptivo robusto e sustentado no modelo de fibromialgia induzido por reserpina.

Figura 11. Decurso temporal do efeito do tratamento com cogumelo da espécie *Psilocybe cubensis* na hiperalgesia mecânica induzida por reserpina.

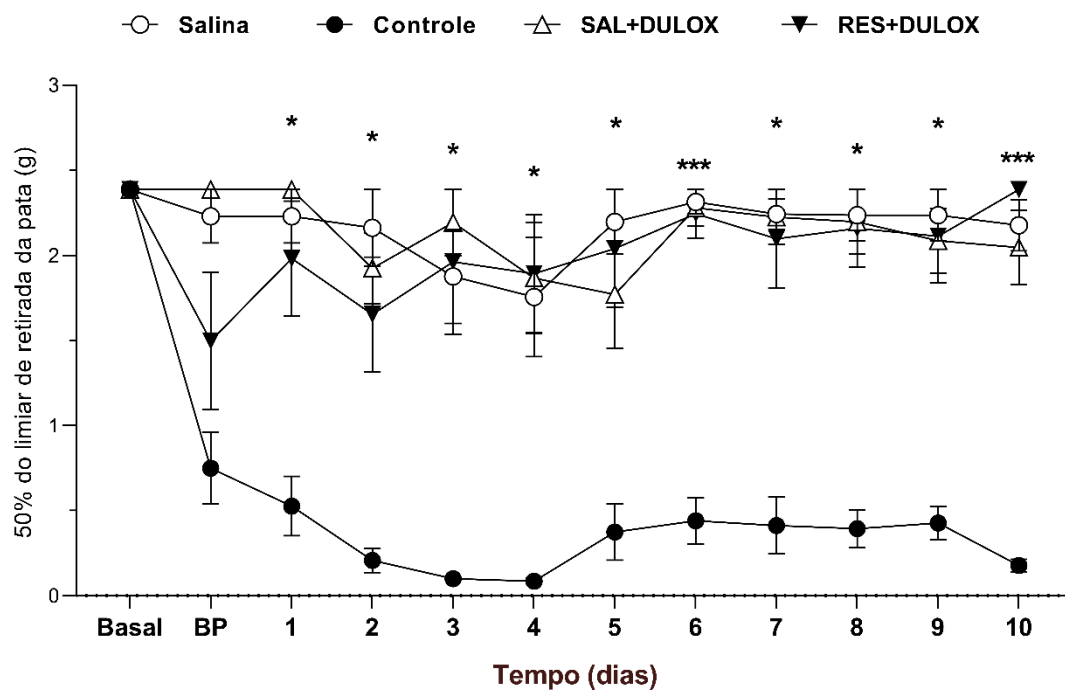
A



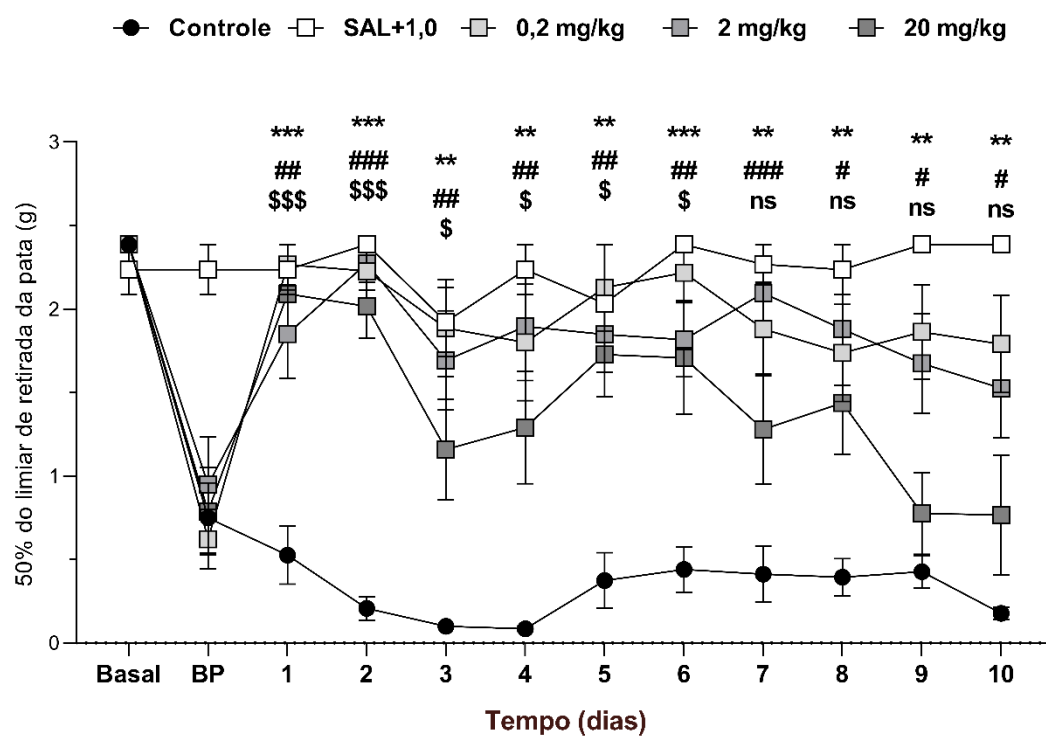
B



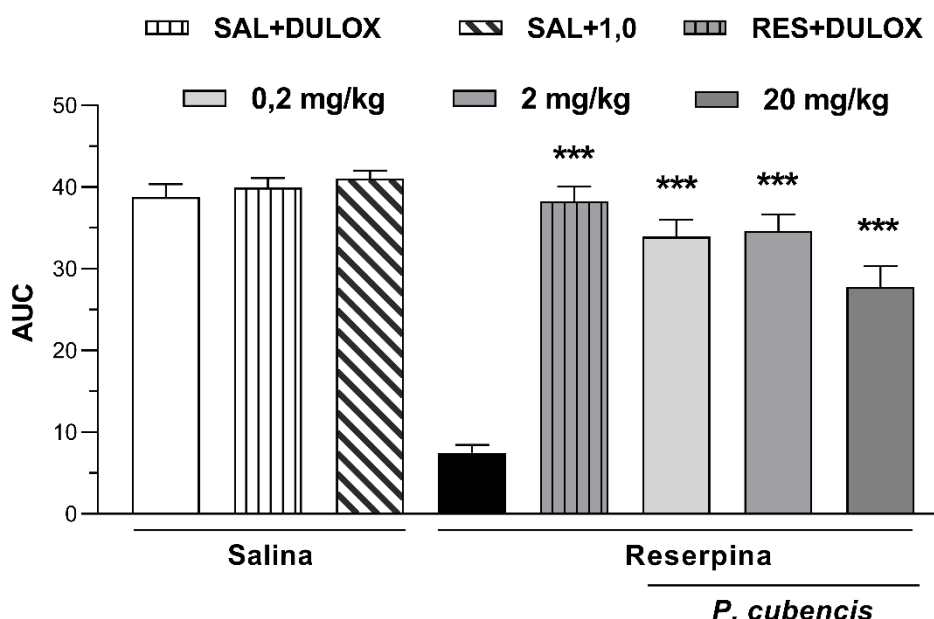
C



D



E

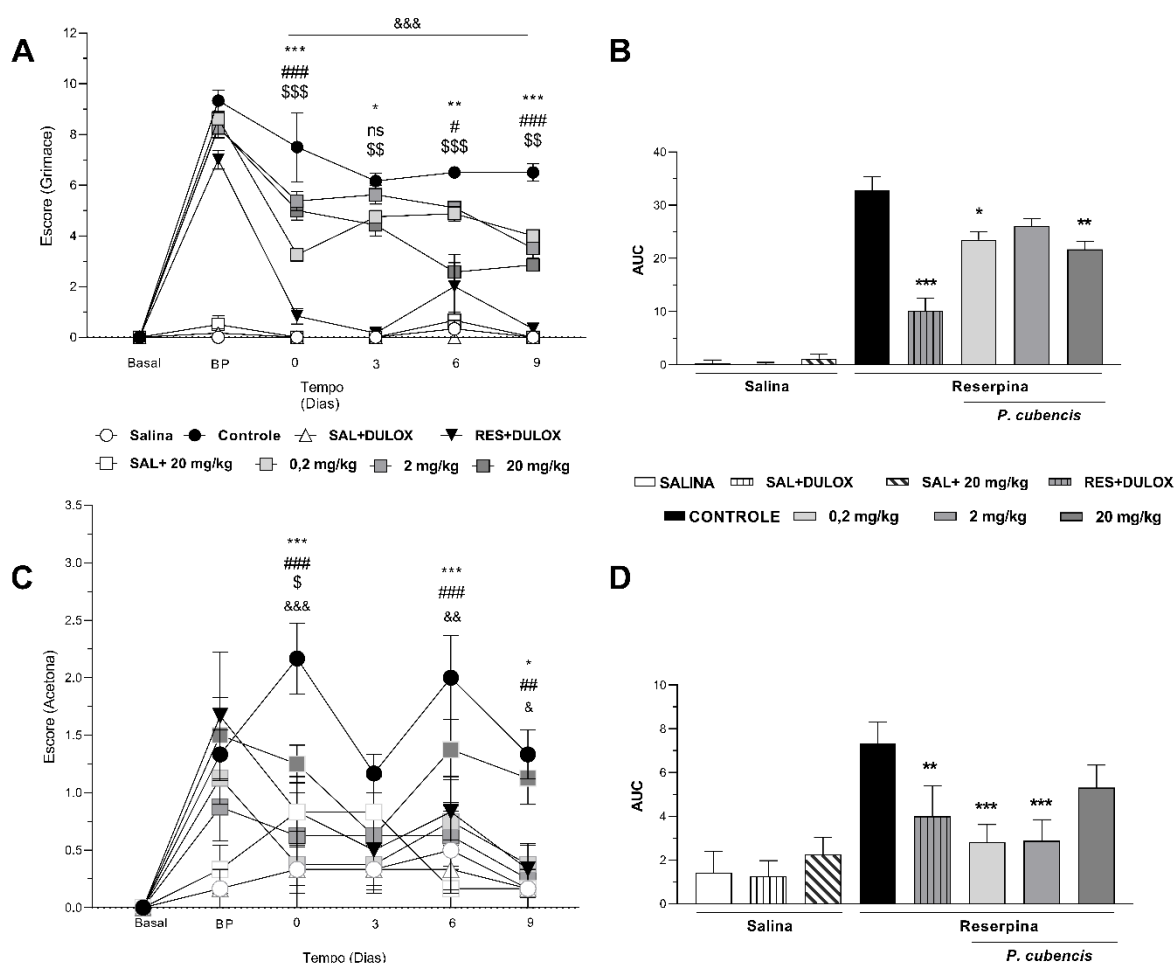


Legenda: Decurso completo de avaliações de hiperalgesia mecânica analisada por filamentos de von Frey, que começou com avaliações basais antes das injeções de reserpina (Basal), seguidas por uma avaliação inicial após a última injeção de reserpina (BP). Os testes foram realizados horas (A e B) ou dias (C e D) após os tratamentos experimentais. O gráfico E representa a Área sob a curva (AUC) de todos os grupos experimentais analisados no teste de von Frey ao longo dos 10 dias de avaliações. Em todos os gráficos: Salina (grupo que recebeu salina subcutânea por quatro dias e tratamento diário com salina via oral – n=6); Controle (grupo que recebeu reserpina subcutânea por 4 dias e não foi tratado posteriormente – n=6); Sal+DULOX (grupo que recebeu salina subcutânea por quatro dias e tratamento diário com Duloxetina – n=6); RES+DULOX (grupo que recebeu reserpina subcutânea por 4 dias e tratamento diário com Duloxetina – n=6); SAL+1,0 (grupo que recebeu salina subcutânea por quatro dias e tratamento único com cogumelo na dose de 1mg); os grupos que receberam reserpina subcutânea por 4 dias e foram tratados com cogumelo *Psilocybe cubensis* foram representados por 0,2 mg/kg (n=8), 2 mg/kg (n=8) e 20 mg/kg (n=8), que indicam a dose única administrada 24h após a última administração de reserpina. Os símbolos indicam as diferenças estatísticas: 1) ***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05 - Controle comparado com RES+DULOX (A e C), com o grupo 0,2 mg/kg (B e D), ou com os grupos RES+DULOX, 0,2 mg/kg, 2 mg/kg e 20 mg/kg (E); 2) ###p<0,001; ##p<0,01; #p<0,05 - Controle comparado com o grupo 2 mg/kg/kg (B e D). 3) \$\$\$p<0,001; \$\$p<0,01; \$p<0,05 - Controle comparado com o grupo 20 mg/kg (B e D). Os grupos Salina, Sal+DULOX (A e C), e SAL+1,0 (B e D) mostraram uma diferença estatística de p<0,001 comparado ao grupo Controle em todos os momentos após a reserpina, mas os símbolos foram removidos do gráfico para melhor visualização (ANOVA de 2 vias seguido pelo teste post-hoc de Bonferroni). Os dados foram representados como média e erro padrão da média. Fonte: O autor.

Na avaliação da dor espontânea por meio da escala Grimace (Figuras 12A e 12B), observou-se que os animais do grupo controle (reserpina + veículo) apresentaram escores elevados de dor em todos os tempos analisados, mantendo-se significativamente acima dos valores basais ao longo do experimento. A duloxetina (10 mg/kg) reduziu de forma consistente os escores de dor espontânea, efeito também observado com a infusão de *P. cubensis*. As doses de 0,2 e 2 mg/kg mostraram eficácia significativa, com reduções robustas já a partir do 3º dia ($p < 0,05$ a $p < 0,001$), enquanto a dose de 20 mg/kg promoveu efeito menos expressivo, embora ainda diferente do controle. A análise da AUC confirmou a redução significativa dos escores nos grupos tratados com *P. cubensis* (0,2 mg/kg: $p < 0,05$; 2 mg/kg: $p < 0,01$; 20 mg/kg: $p < 0,01$) em comparação ao grupo controle, indicando que as doses mais baixas apresentam melhor perfil terapêutico (Figura 12B).

Na avaliação da hiperalgesia térmica ao frio pelo teste da acetona (Figuras 12C e 12D), os animais induzidos com reserpina exibiram aumento significativo nos escores de resposta nociceptiva em comparação ao basal. A duloxetina reduziu esses escores de maneira consistente, enquanto as doses de 0,2 e 2 mg/kg de *P. cubensis* também atenuaram a hipersensibilidade ao frio, com diferenças significativas em diversos pontos do tempo ($p < 0,05$ a $p < 0,001$). A dose de 20 mg/kg, por sua vez, apresentou efeito mais irregular, sem redução consistente em todos os dias avaliados. A análise da AUC confirmou que as doses de 2 e 20 mg/kg de *P. cubensis* reduziram significativamente a hiperalgesia térmica ($p < 0,001$), enquanto a dose de 0,2 mg/kg apresentou tendência de efeito, embora menos pronunciada (Figura 12D).

Figura 12. Efeito do tratamento com cogumelo da espécie *Psilocybe cubensis* na dor espontânea e na hiperalgesia ao frio induzida por reserpina.



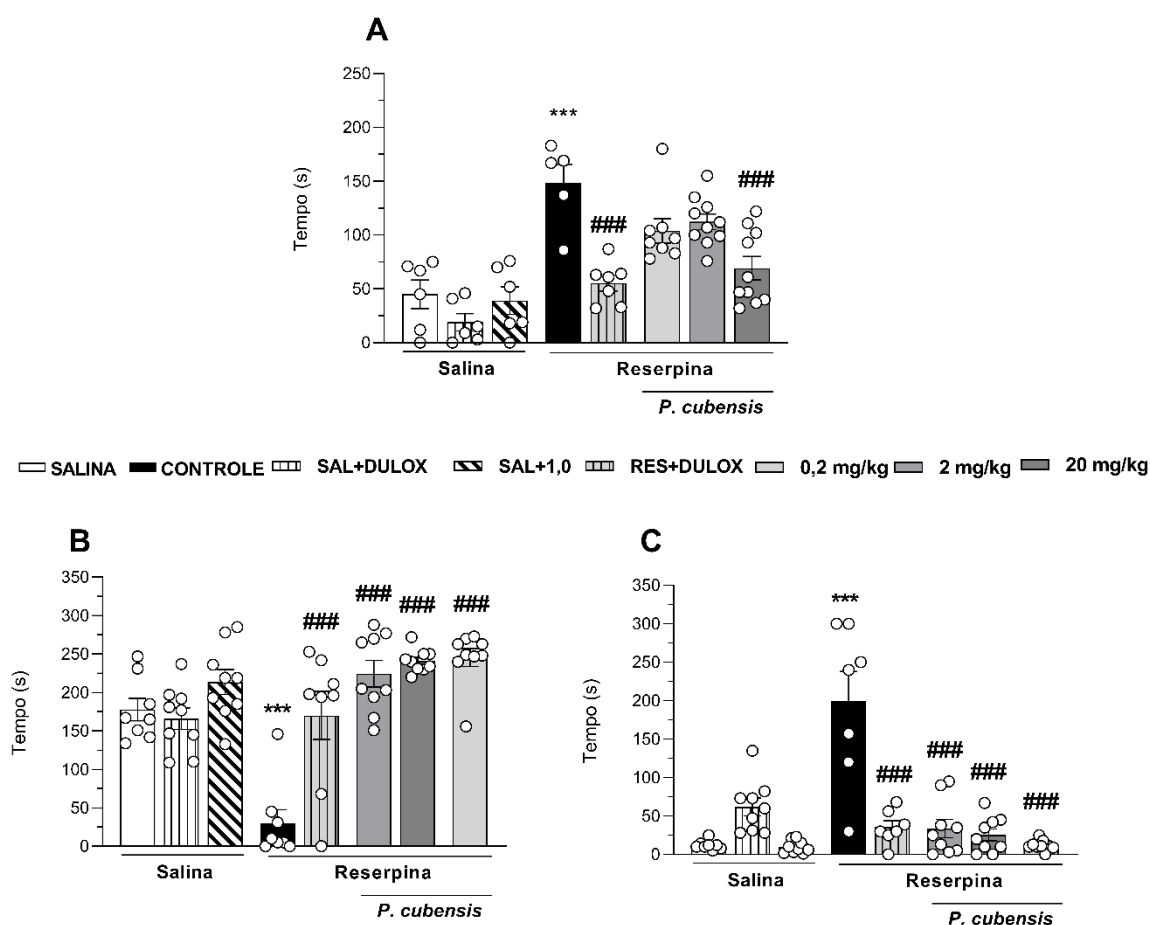
Legenda: Curso de avaliações de dor espontânea analisada por escora de careta (Grimace) (A) e de hiperalgesia ao frio avaliada pelo teste de acetona (B). As avaliações começaram antes das injeções de reserpina (Basal), seguidas por uma análise inicial após a última injeção de reserpina (BP). Os testes foram realizados 2 horas após o tratamento no primeiro dia (0) e subsequentemente nos dias 3, 6 e 9 após o primeiro tratamento com o cogumelo. Os gráficos B e D representam a Área sob a curva (AUC) de todos os grupos experimentais analisados na avaliação da escala de Grimace e no teste da Acetona, respectivamente. Em todos os gráficos: Salina (grupo que recebeu salina subcutânea por quatro dias e tratamento diário com salina via oral – n=6); Controle (grupo que recebeu reserpina subcutânea por 4 dias e não foi tratado posteriormente – n=6); Sal+DULOX (grupo que recebeu salina subcutânea por quatro dias e tratamento diário com Duloxetine – n=6); RES+DULOX (grupo que recebeu reserpina subcutânea por 4 dias e tratamento diário com Duloxetine – n=6); SAL+1,0 (grupo que recebeu salina subcutânea por quatro dias e tratamento único com cogumelo na dose de 1mg); os grupos que receberam reserpina subcutânea por 4 dias e foram tratados com cogumelo *Psilocybe cubensis* foram representados por 0,2 mg/kg (n=8), 2 mg/kg (n=8) e 20 mg/kg (n=8), que indicam a dose única administrada 24h após a última administração de reserpina. Os símbolos indicam as diferenças estatísticas: 1) ***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05 - Controle comparado com o grupo 0,2 mg/kg (A e C), ou

com os grupos RES+DULOX, 0,2 mg/kg, 2 mg/kg e 20 mg/kg (B e D); 2) ### $p < 0,001$; ## $p < 0,01$; # $p < 0,05$ - Controle comparado com o grupo 2 mg/kg (A e C). 3) \$\$\$ $p < 0,001$; \$\$ $p < 0,01$; \$ $p < 0,05$ - Controle comparado com o grupo 20 mg/kg (A e C). 4) &&& $p < 0,001$; && $p < 0,01$; & $p < 0,05$ - Controle comparado com o grupo RES+DULOX (A e C). Os grupos Salina, Sal+DULOX e SAL+1,0 mostraram uma diferença estatística de $p < 0,001$ comparado ao grupo Controle em todos os momentos após a reserpina, mas os símbolos foram removidos do gráfico para melhor visualização. A e C foi utilizado ANOVA de 2 vias seguido pelo teste post-hoc de Bonferroni, e B e D ANOVA de 1 via seguido pelo teste post-hoc de Bonferroni. Os dados em A, B, C e D foram representados média e erro padrão da média.

5.3 POTENCIAL EFEITO ANTIDEPRESSIVO DO COGUMELO *Psilocybe cubensis*

Para avaliação de comportamentos tipo-depressivo, os animais dos grupos indicados no item anterior, foram submetidos ao teste de borrifagem de sacarose no 3º dia (Figura 13B e C) e ao teste de suspensão pela cauda no 10º dia após as injeções de reserpina (Figura 13A). No teste de suspensão pela cauda (SPC) (Figura 13A), a reserpina induziu aumento significativo do tempo de imobilidade em relação ao grupo Salina ($p < 0,001$), caracterizando comportamento tipo-depressivo. O tratamento com Duloxetina reduziu esse efeito ($p < 0,001$), confirmando seu perfil antidepressivo. Entre as doses de *Psilocybe cubensis*, a de 20 mg/kg foi a mais eficaz, promovendo redução significativa da imobilidade ($p = 0,0002$). No teste da borrifagem de sacarose (BS) (Figura 13B e C), a reserpina diminuiu o tempo de autolimpeza em comparação ao grupo Salina ($p = 0,0080$). Esse efeito foi prevenido pela Duloxetina ($p = 0,0180$) e pelas doses de *P. cubensis* (0,2 mg/kg – $p = 0,0047$; e 20 mg/kg – $p = 0,0380$), que restabeleceram o comportamento de autocuidado. Adicionalmente, quando verificado a latência para começar o comportamento de autolimpeza (Figura 13C), realizado como medida complementar, observou-se que os animais tratados com reserpina apresentaram déficit significativo ($p = 0,0004$). Esse prejuízo foi revertido pelo tratamento com Duloxetina ($p = 0,0492$) e pelas doses de 0,2 mg/kg ($p = 0,0006$), 0,2 mg/kg ($p < 0,0001$) e 20 mg/kg ($p = 0,0055$) de *P. cubensis*, sugerindo efeito protetor frente às alterações induzidas pelo modelo. De maneira geral, os resultados indicam que a infusão de *P. cubensis* atenuou de forma consistente os comportamentos tipo-depressivos induzidos pela reserpina, reforçando seu potencial efeito antidepressivo.

Figura 13. Efeito de um tratamento único a infusão do cogumelo da espécie *Psilocybe cubensis* no comportamento tipo-depressivo induzido por reserpina.



Legenda: Efeito do cogumelo *P. cubensis* no tempo de imobilidade no teste de suspensão pela cauda (A) e no tempo (B) e latência (C) para iniciar o comportamento de autolimpeza no teste de borrifagem de sacarose. Em todos os gráficos: Salina (grupo que recebeu salina subcutânea por quatro dias e tratamento diário com salina via oral – n=8); Controle (grupo que recebeu reserpina subcutânea por quatro dias e não foi tratado posteriormente – n=8); Sal+DULOX (grupo que recebeu salina subcutânea por quatro dias e tratamento diário com Duloxetina – n=9); RES+DULOX (grupo que recebeu reserpina subcutânea por quatro dias e tratamento diário com Duloxetina – n=8); SAL+1,0 (grupo que recebeu salina subcutânea por quatro dias e tratamento único com cogumelo na dose de 1mg – n=9); os grupos que receberam reserpina subcutânea por quatro dias e foram tratados com cogumelo *Psilocybe cubensis* foram representados por 0,2 mg/kg (n=9), 2 mg/kg (n=9) e 20 mg/kg (n=9), que indicam a dose única administrada 24h após a última administração de reserpina. Os símbolos indicam as diferenças estatísticas: ***p<0,001 e **p<0,01 - Controle comparado com o grupo Salina; ####p<0,001; ###p<0,01; #p<0,05 - Controle comparado com os grupos *Psilocybe cubensis* ou RES+DULOX. ANOVA de 1 via seguido pelo teste post-hoc de Tukey. Os dados foram representados como média e erro padrão da média. Fonte: O autor.

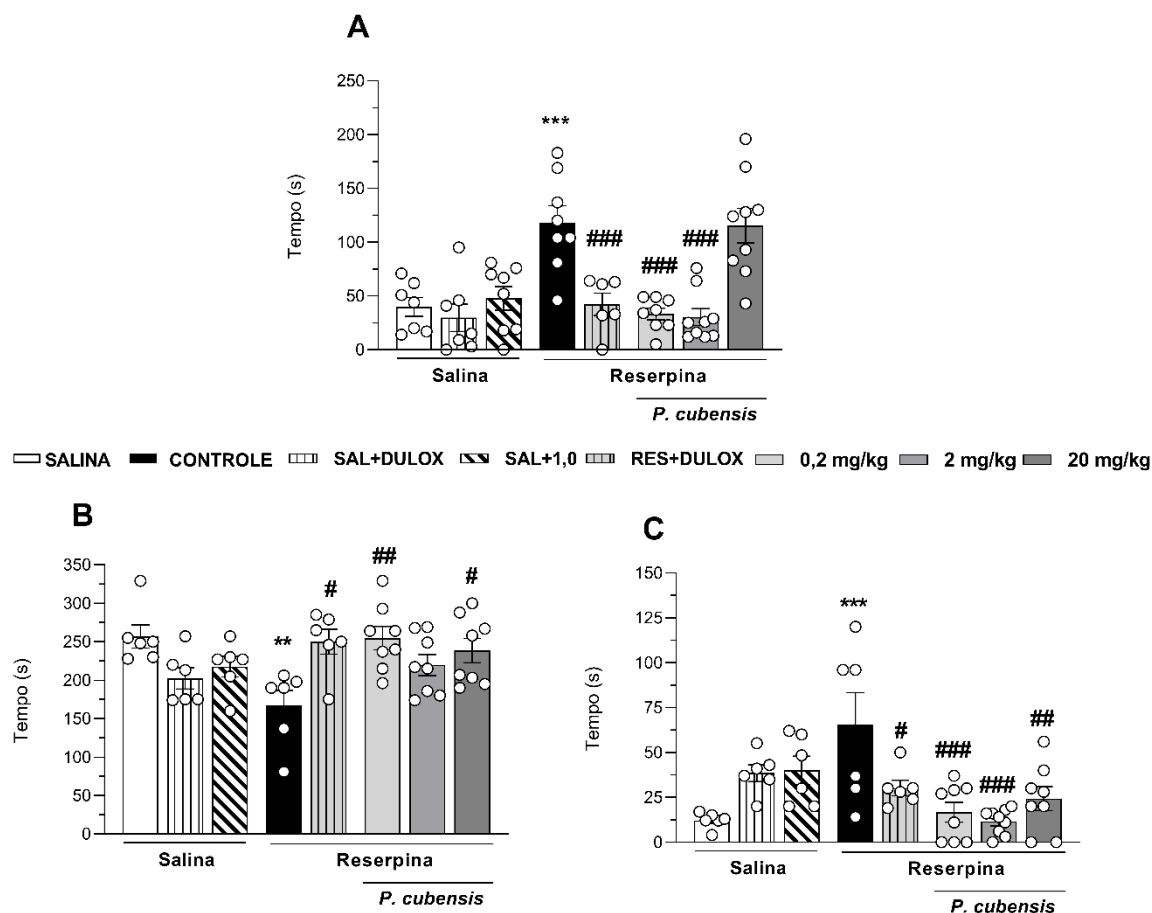
Um novo grupo de animais, após a indução do modelo de fibromialgia, foram acompanhados por 10 dias e tratados em quatro sessões, nos dias 1, 4, 7 e 10. O teste de borrifagem de sacarose foi realizado no 3º dia e o teste de suspensão pela cauda no 10º dia.

No teste de suspensão pela cauda (SPC) (Figura 14A), a reserpina aumentou significativamente o tempo de imobilidade em relação ao grupo Salina ($p=0,0007$), caracterizando comportamento tipo-depressivo. Esse efeito foi prevenido pela Duloxetina ($p<0,001$) e atenuado pela infusão de *P. cubensis* em 0,2 mg/kg, que reduziu o tempo de imobilidade, assim como a dose de 2 mg/kg (ambos com $p<0,001$).

No teste da borrifagem de sacarose (BS) (Figura 14B), a reserpina reduziu de forma expressiva o tempo de autolimpeza em comparação ao grupo Salina ($p<0,0001$). O tratamento com Duloxetina restaurou o comportamento de autocuidado (Figura 14B - $p<0,0001$), bem como a latência para começar o comportamento de autolimpeza (Figura 14C - $p<0,0001$). O tratamento repetido com *P. cubensis* em todas as doses testadas (0,2, 2 e 20 mg/kg) restaurou o comportamento de autocuidado, mantendo tempos de autolimpeza significativamente maiores em relação ao grupo Controle com reserpina ($p<0,001$ para todos os grupos). Adicionalmente, quando verificado a latência para começar o comportamento de autolimpeza (Figura 14C), realizado como medida complementar, observou-se que os animais tratados com reserpina apresentaram déficit significativo ($p<0,001$ para todos os grupos).

De modo geral, os resultados demonstram que a administração repetida de *P. cubensis* exerceu efeito antidepressivo robusto no modelo de fibromialgia induzida por reserpina, com reversão consistente de diferentes parâmetros comportamentais.

Figura 14. Efeito de tratamentos repetidos da infusão do cogumelo da espécie *Psilocybe cubensis* no comportamento tipo-depressivo induzido por reserpina.



Legenda: Efeito do cogumelo *P. cubensis* no tempo de imobilidade no teste de suspensão pela cauda (A) e no tempo (B) e latência (C) para iniciar o comportamento de autolimpeza no teste de borrifagem de sacarose. Em todos os gráficos: Salina (grupo que recebeu salina subcutânea por quatro dias e tratamento diário com salina via oral – n=6); Controle (grupo que recebeu reserpina subcutânea por quatro dias e não foi tratado posteriormente – n=6); Sal+DULOX (grupo que recebeu salina subcutânea por quatro dias e tratamento diário com Duloxetina – n=6); RES+DULOX (grupo que recebeu reserpina subcutânea por quatro dias e tratamento diário com Duloxetina – n=6); SAL+1,0 (grupo que recebeu salina subcutânea por quatro dias e tratamento único com cogumelo na dose de 1mg – n=6); os grupos que receberam reserpina subcutânea por quatro dias e foram tratados com cogumelo *Psilocybe cubensis* foram representados por 0,2 mg/kg (n=9), 2 mg/kg (n=9) e 20 mg/kg (n=9), que indicam a dose única administrada 24h após a última administração de reserpina. Os símbolos indicam as diferenças estatísticas: ***p<0,001 e **p<0,01 - Controle comparado com o grupo Salina; ###p<0,001 e #p<0,05 - Controle comparado com os grupos *Psilocybe cubensis* ou RES+DULOX. ANOVA de 1 via seguido pelo teste post-hoc de Tukey. Os dados foram representados como média e erro padrão da média. Fonte: O autor.

6 DISCUSSÃO

Dado o retorno dos interesses de pesquisa aos psicodélicos nas últimas décadas, especialmente aqueles de origem natural com uso popular consolidado, como a psilocibina, torna-se cada vez mais relevante expandir os horizontes da ciência neurofarmacológica da dor quanto ao potencial terapêutico dessas substâncias. Nesse contexto, o presente trabalho investigou os efeitos de uma infusão de *Psilocybe cubensis* (variedade Enigma) em um modelo animal de fibromialgia, visando compreender o impacto não apenas da psilocibina isolada, mas do conjunto de triptaminas e outros compostos bioativos presentes no fungo.

No presente estudo, a infusão aquosa de *P. cubensis*, administrada em concentrações compatíveis com regimes de microdosagem, não induziu efeitos psicotomiméticos robustos em roedores, como evidenciado pela ausência de resposta significativa na contração de cabeça, em contraste com o potente efeito observado com o NBOMe. Em contrapartida, o cogumelo apresentou propriedades farmacológicas relevantes, atenuando de forma consistente a hiperalgesia mecânica e térmica, além da dor espontânea induzida pela reserpina, com eficácia comparável à Duloxetina. Ademais, reduziu comportamentos tipo-depressivos, restaurando a autolimpeza e diminuindo o tempo de imobilidade nos testes de borrifagem de sacarose e suspensão pela cauda, tanto após administração única quanto em regime repetido. Esses achados sugerem que a microdosagem de *P. cubensis* exerce efeitos antinociceptivos e antidepressivos robustos, com perfil de segurança favorável, o que a posiciona como candidata promissora para manejo da dor crônica e de suas comorbidades emocionais.

A ausência de efeitos psicotomiméticos robustos está em consonância com estudos de microdosagem de psicodélicos, nos quais se observam benefícios terapêuticos sem manifestações perceptivas intensas (POLITO & STEVENSON, 2019; KUYPERS et al., 2019). Diferentemente de agonistas clássicos como LSD, DOI e NBOMe, que induzem a resposta de rotação da cabeça de forma consistente em roedores (HALBERSTADT & GEYER, 2013), a infusão de *P. cubensis* provocou apenas alterações discretas, como mastigação, autolimpeza e tremor das patas. Importa destacar que a ausência de resposta de rotação da cabeça, não exclui a participação do receptor 5-HT_{2A}, uma vez que doses sub-limiare podem modular sua atividade sem desencadear respostas estereotipadas. Esse perfil é consistente com

achados de microdosagem, nos quais a ativação parcial ou indireta de receptores serotoninérgicos, incluindo o 5-HT_{2A}, promove efeitos sutis de relevância terapêutica (SHAHAR et al., 2022).

A fibromialgia é caracterizada por dor musculoesquelética difusa e crônica, fadiga, distúrbios do sono e alterações cognitivas, acometendo cerca de 3% da população mundial, predominantemente mulheres (SARZI-PUTTINI et al., 2020). Sua etiologia envolve fatores somáticos, psicológicos e sociais (HAUSER et al., 2015; BORCHERS & GERSHWIN, 2015), além de sensibilização central e disfunções autonômicas associadas a fatores psicossociais, que contribuem para hiperalgesia e comorbidades emocionais (GALVEZ-SÁNCHEZ et al., 2018; CLAUW, 2014). Diante da ausência de cura e da eficácia limitada dos tratamentos atuais, torna-se fundamental buscar alternativas mais seguras e efetivas (MACFARLANE et al., 2017; GLYNOS et al., 2023). Nesse contexto, os efeitos antinociceptivos e antidepressivos observados com *P. cubensis* assumem particular relevância, especialmente pela sustentação do efeito por até nove dias após dose única, sugerindo mecanismos neuroadaptativos associados à modulação sináptica e das redes de dor no sistema nervoso central.

Além dos efeitos comportamentais, os achados dialogam com evidências neurobiológicas recentes que atribuem à psilocibina a capacidade de promover plasticidade e flexibilidade neural. Estudos indicam que a substância modula a rede de modo padrão (DMN), cuja disfunção é descrita em condições como fibromialgia e depressão (BLUHM et al., 2009; HSAIO et al., 2017). Em animais saudáveis, a psilocibina induz hipoconectividade da DMN (REINWALD et al., 2023), sugerindo que, no presente estudo, a infusão possa ter promovido reorganização funcional encefálica associada à atenuação da dor. Tais achados convergem com evidências clínicas que demonstram efeitos antidepressivos rápidos e sustentados da psilocibina em humanos, especialmente quando associada a suporte psicoterápico (CARHART-HARRIS et al., 2016; DAVIS et al., 2020; GOODWIN et al., 2022).

Quanto aos mecanismos da psilocibina, destaca-se a participação do receptor 5-HT_{2A}, cuja ativação desencadeia vias intracelulares como mTOR e β -arrestina–PI3K–Akt, relacionadas a aumento de neuroplasticidade e formação de novas sinapses (SCHMID et al., 2010; LY et al., 2018). Evidências recentes, contudo, sugerem que o efeito antidepressivo da psilocibina não se limita ao agonismo 5-HT_{2A}, já que benefícios comportamentais foram observados mesmo em animais knockout

para esse receptor (SEKSSAOUI et al., 2024). Adicionalmente, estudos indicam interação com receptores TrkB e modulação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), mecanismos capazes de sustentar tanto efeitos antidepressivos quanto antinociceptivos (LIU et al., 2017; WANG et al., 2023).

No contexto da dor crônica, o agonismo 5-HT_{2A} também se mostra relevante. Em modelos animais, a psilocibina demonstrou efeito analgésico sustentado por até 14 dias, dependente dessa via receptor-mediada (KOSEK et al., 2025). Uma possível explicação é a internalização de receptores após ativação, reduzindo sua disponibilidade de membrana e atenuando a transmissão nociceptiva (OKAMOTO et al., 2002). Em nosso estudo, doses mais baixas de *P. cubensis* (0,2 e 2 mg/kg) produziram efeitos mais consistentes e duradouros, enquanto a dose mais alta (20 mg/kg) apresentou perfil irregular, possivelmente relacionado a mecanismos compensatórios, como a internalização excessiva de receptores. Adicionalmente, a psilocibina tem sido associada a efeitos anti-inflamatórios, reduzindo fagocitose mediada por micróglia, produção de óxido nítrico e liberação de espécies reativas de oxigênio, além de modular fator de necrose tumoral (TNF)- α e BDNF (WIENS et al., 2024; LAABI et al., 2025). Considerando que o modelo de fibromialgia induzido por reserpina cursa com aumento de TNF- α e redução de BDNF no córtex pré-frontal (ABOTALEB et al., 2024; KRAUS et al., 2024), tais mecanismos podem ter contribuído para os efeitos observados.

Outro ponto relevante é a hipótese de sinalização sem ligante, pela qual receptores 5-HT_{2A} permanecem ativos mesmo após a dissociação do agonista, permitindo efeitos prolongados após uma ativação transitória. Tal mecanismo pode explicar a manutenção dos efeitos por vários dias após dose única de *P. cubensis* (SHAO et al., 2021; POLITO & LIKNAITZKY, 2022). Nossos resultados, ao mostrar maior consistência em doses baixas e em regime repetido, sugerem que protocolos clínicos futuros poderão se beneficiar de esquemas intermitentes de administração, equilibrando eficácia e segurança.

Em conjunto, os dados obtidos reforçam a hipótese de que a microdosagem de *Psilocybe cubensis* representa uma estratégia promissora para o tratamento da dor crônica e suas comorbidades emocionais, promovendo efeitos antinociceptivos e antidepressivos sustentados sem induzir psicotomimese robusta.

Este estudo apresenta limitações que devem ser reconhecidas. Primeiramente, utilizou-se apenas um modelo de fibromialgia induzida por reserpina,

fato que restringe a extrapolação dos achados para outras formas de dor crônica com etiologias distintas. Em segundo lugar, não foram realizadas avaliações moleculares complementares, como quantificação de citocinas inflamatórias, expressão de receptores serotoninérgicos e marcadores de plasticidade sináptica, os quais poderiam elucidar com maior precisão os mecanismos subjacentes aos efeitos observados. Parte dessas análises já está planejada e será incorporada ao manuscrito a ser submetido a periódico da área de Ciências Biológicas II, permitindo um aprofundamento mecanístico dos resultados.

Além disso, não foi possível comparar a infusão integral do cogumelo com psilocibina isolada, uma substância controlada e de uso restrito, o que impediu avaliar um possível efeito sinérgico decorrente de outras triptaminas presentes no extrato. Cabe ainda destacar a própria temática da microdosagem: apesar de relatos amplamente divulgados fora do meio científico, muitos carecem de validação rigorosa e tangenciam discursos de pseudociência; nossos dados pré-clínicos contribuem para reduzir essa lacuna, mas não são suficientes para afirmar, de modo definitivo, a eficácia e a segurança da microdosagem em humanos. Por fim, a translação dos achados para a clínica deve ser feita com cautela, dado que diferenças de metabolismo, biodisponibilidade e farmacodinâmica entre espécies podem impactar os efeitos terapêuticos potenciais.

À luz desses achados e das limitações identificadas, delineiam-se prioridades para trabalhos futuros. É crucial investigar de forma aprofundada os mecanismos moleculares envolvidos, contemplando a expressão de 5-HT_{2A}, perfis de citocinas pró e anti-inflamatórias e fatores neurotróficos, em especial o BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*). Também se faz necessário comparar diferentes regimes de administração crônico, intermitente e dose única, para definir a estratégia terapêutica mais eficaz e segura, bem como expandir a avaliação para outros modelos de dor crônica, como os de natureza neuropática e nociceptiva, a fim de testar a robustez e a generalização dos efeitos observados.

7 CONCLUSÃO

De forma integrada, os achados indicam que a infusão aquosa de *Psilocybe cubensis* (*Enigma*) não apresenta efeitos psicotomiméticos robustos nas doses estudadas, mas exerce ação antinociceptiva e antidepressiva significativa em modelo pré-clínico de fibromialgia. Os efeitos foram mais consistentes em doses baixas (0,2 e 2 mg/kg), sugerindo que a microdosagem pode representar uma estratégia terapêutica promissora para o manejo da dor crônica e de comorbidades emocionais associadas, como a depressão, em condições semelhantes à fibromialgia:

- A análise comportamental dos efeitos psicotomiméticos demonstrou que a infusão de *P. cubensis* nas doses de 0,2 mg/kg, 2 mg/kg e 20 mg/kg não induziu efeitos psicotomiméticos clássicos robustos. Tais achados indicam que, em doses compatíveis com regimes de microdosagem, ela não promove efeitos psicotomiméticos relevantes, reforçando sua adequação ao delineamento experimental;
- No modelo de fibromialgia induzida por reserpina, todas as doses testadas de *P. cubensis* atenuaram a hiperalgesia mecânica. Os efeitos foram mais consistentes para as doses de 0,02 e 2 mg/kg, que mantiveram limiares elevados de forma sustentada. Já a dose de 20 mg/kg apresentou resposta mais instável, com efeito restrito às primeiras horas após a administração. De forma importante, o efeito do tratamento com cogumelo *P. cubensis* permaneceu por até 10 dias após a injeção de reserpina, mediante somente uma administração;
- A infusão também reduziu significativamente tanto os escores de dor espontânea (avaliados pela escala Grimace) quanto a hiperalgesia térmica ao frio (teste da acetona). Novamente as doses de 0,2 e 2 mg/kg exibiram o melhor perfil terapêutico, enquanto a dose de 20 mg/kg mostrou efeito irregular;
- A infusão de *P. cubensis* reverteu os déficits causados pela reserpina em relação aos comportamentos tipo-depressivos, tanto após administração única quanto em regime repetido (dias 1, 4, 7 e 10). Nesse aspecto, principalmente o tratamento repetido, demonstrou maior consistência, promovendo restauração robusta dos comportamentos de autocuidado e redução significativa da imobilidade, com eficácia comparável à duloxetine.

REFERÊNCIAS

ABOTALEB, Hanin Abdulbaset *et al.* Evaluation of reserpine-induced fibromyalgia in mice: A comparative behavioral, neurochemical, and histological assessment of two doses. **IBRO Neuroscience Reports**, 9 nov. 2024.

ADAY, Jacob S. *et al.* Preliminary safety and effectiveness of psilocybin-assisted therapy in adults with fibromyalgia: an open-label pilot clinical trial. **Frontiers in Pain Research**, v. 6, p. 1527783, 18 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 404, de 21 de julho de 2020*. Atualiza o Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da União [Internet]**, Brasília, DF, 29 jul. 2020. Seção 1, p. 57. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-404-de-21-de-julho-de-2020-269233753>. Acesso em: [07/08/2025].

AL SHARIE, Sarah *et al.* Unraveling the Complex Web of Fibromyalgia: A Narrative Review. **Medicina**, v. 60, n. 2, p. 272, 4 fev. 2024.

ALCIATI, Alessandra *et al.* Differences in depression, anxiety and stress disorders between fibromyalgia associated with rheumatoid arthritis and primary fibromyalgia. **Stress and Health**, v. 37, n. 2, p. 255–262, abr. 2021.

ALNAES, R. THERAPEUTIC APPLICATION OF THE CHANGE IN CONSCIOUSNESS PRODUCED BY PSYCHOLYTICA (LSD, PSILOCYBIN, ETC.). THE PSYCHEDELIC EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF NEUROSIS. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 39, n. S180, p. 397–409, 1964.

ALSHELH, Z. *et al.* Disruption of default mode network dynamics in acute and chronic pain states. **NeuroImage: Clinical**, v. 17, p. 222–231, 2018.

ANDERSSON, Martin; PERSSON, Mari; KJELLGREN, Anette. Psychoactive substances as a last resort—a qualitative study of self-treatment of migraine and cluster headaches. **Harm Reduction Journal**, v. 14, n. 1, p. 60, dez. 2017.

ARNOLD, Lesley M. *et al.* The Fibromyalgia Family Study: A Genome-Wide Linkage Scan Study. **Arthritis & Rheumatism**, v. 65, n. 4, p. 1122–1128, abr. 2013.

BASBAUM, A.I.; JESSELL, T. The Perception of Pain. In: Kandel ER, Schwartz J, Jessell T, editors. Principles of 139 **Neuroscience**. New York: Appleton and Lange; 2000. pp. 472– 491.

BASBAUM, Allan I. *et al.* Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. **Cell**, v. 139, n. 2, p. 267–284, out. 2009.

BIDARI, Ali *et al.* Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. **Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences**, v. 27, n. 1, p. 149–158, jun. 2019.

BLEI, Felix *et al.* Simultaneous Production of Psilocybin and a Cocktail of β -Carboline Monoamine Oxidase Inhibitors in “Magic” Mushrooms. **Chemistry – A European Journal**, v. 26, n. 3, p. 729–734, 13 jan. 2020.

BORCHERS, Andrea T.; GERSHWIN, M. Eric. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 49, n. 2, p. 100–151, out. 2015.

BORNEMANN, Julia *et al.* Self-Medication for Chronic Pain Using Classic Psychedelics: A Qualitative Investigation to Inform Future Research. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, p. 735427, 12 nov. 2021.

BORNEMANN, Julia *et al.* Study protocol for “Psilocybin in patients with fibromyalgia: brain biomarkers of action”. **Frontiers in Psychiatry**, v. 15, p. 1320780, 2024.

CAO, Bo *et al.* Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, n. 1, p. 155, 8 jun. 2024.

CARHART-HARRIS, Robin L. *et al.* Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. **The Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 7, p. 619–627, jul. 2016.

CASALE, J. F. An aqueous-organic extraction method for the isolation and identification of psilocin from hallucinogenic mushrooms. **Journal of Forensic Sciences**, v. 30, n. 1, p. 247–250, jan. 1985.

CASTELLANOS, Joel P. *et al.* Chronic pain and psychedelics: a review and proposed mechanism of action. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 45, n. 7, p. 486–494, jul. 2020.

CHADEAYNE, Andrew R. *et al.* Active Metabolite of Aeruginascin (4-Hydroxy-*N*, *N*, *N*-trimethyltryptamine): Synthesis, Structure, and Serotonergic Binding Affinity. **ACS Omega**, v. 5, n. 27, p. 16940–16943, 14 jul. 2020.

CHAPLAN, S. R.; et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. **J Neur Methods**, v. 53, p. 55-63. 1994.

CHIMENTI, Ruth L.; FREY-LAW, Laura A.; SLUKA, Kathleen A. A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain. **Physical Therapy**, v. 98, n. 5, p. 302–314, 1 maio 2018.

CLAUW, Daniel J. Fibromyalgia: A Clinical Review. **JAMA**, v. 311, n. 15, p. 1547, 16 abr. 2014.

COHEN, Jonathan *et al.* Comprehensive analysis of 42 psilocybin-producing fungal strains reveals metabolite diversity and species-specific clusters. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, p. 13822, 22 abr. 2025.

CULPEPPER, Larry. Evaluating the patient with fibromyalgia. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 71, n. 9, p. e25, set. 2010.

DAVIS, Alan K. *et al.* Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Psychiatry**, v. 78, n. 5, p. 481, 1 maio 2021.

DE SOUZA, A. H.; DA COSTA LOPES, A. M.; CASTRO, C. J.; PEREIRA, E. M. R.; KLEIN, C. P.; DA SILVA, C. A.; DA SILVA, J. F.; FERREIRA, J.; GOMEZ, M. V. The effects of Ph α 1 β , a spider toxin, calcium channel blocker, in a mouse fibromyalgia model. **Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology**, v. 81, p. 37–42, abr. 2014.

DINIS-OLIVEIRA, Ricardo Jorge. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. **Drug Metabolism Reviews**, v. 49, n. 1, p. 84–91, 2 jan. 2017.

DODD, Seetal *et al.* Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety, and efficacy. **CNS Spectrums**, v. 28, n. 4, p. 416–426, ago. 2023.

FENTON, Bradford W.; SHIH, Elim; ZOLTON, Jessica. The Neurobiology of Pain Perception in Normal and Persistent Pain. **Pain Management**, v. 5, n. 4, p. 297–317, jul. 2015.

FILIP, Małgorzata; BADER, Michael. Overview on 5-HT receptors and their role in physiology and pathology of the central nervous system. **Pharmacological Reports**, v. 61, n. 5, p. 761–777, set. 2009.

FINNERUP, Nanna Brix; KUNER, Rohini; JENSEN, Troels Staehelin. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. **Physiological Reviews**, v. 101, n. 1, p. 259–301, 1 jan. 2021.

FITZCHARLES, Mary-Ann *et al.* Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. **The Lancet**, v. 397, n. 10289, p. 2098–2110, maio 2021.

GAGEA-IURASCU, Mihai; CRAIG, Suzanne. Chapter 4 - Euthanasia and Necropsy. *In*: SUCKOW, Mark A.; STEVENS, Karla A.; WILSON, Ronald P. (Orgs.). **The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents**. American College of Laboratory Animal Medicine. Boston: Academic Press, 2012. p. 117–139.

GALDINO, Taynah P. *et al.* Extraction Yields of Psilocybin and Psilocin: A Short Review of Current Methods and Their Implications. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 3, p. 380, 7 mar. 2025.

GALVEZ-SÁNCHEZ, Carmen M. *et al.* Cognitive deficits in fibromyalgia syndrome are associated with pain responses to low intensity pressure stimulation. **PloS One**, v. 13, n. 8, p. e0201488, 2018.

GEIGER, Haden A.; WURST, Madeline G.; DANIELS, R. Nathan. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin. **ACS chemical neuroscience**, v. 9, n. 10, p. 2438–2447, 17 out. 2018.

GLATFELTER, Grant C. *et al.* Synthesis, Structural Characterization, and Pharmacological Activity of Novel Quaternary Salts of 4-Substituted Tryptamines. **ACS Omega**, v. 7, n. 28, p. 24888–24894, 19 jul. 2022.

GLYNOS, Nicolas G. *et al.* Knowledge, Perceptions, and Use of Psychedelics among Individuals with Fibromyalgia. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 55, n. 1, p. 73–84, 2023.

GOEBEL, Andreas *et al.* Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 13, p. e144201, 1 jul. 2021.

GOLAN, M.; SCHREIBER, G.; AVISSAR, S. Antidepressants, β -arrestins and GRKs: from regulation of signal desensitization to intracellular multifunctional adaptor functions. **Current pharmaceutical design**, 15, n. 14, p. 1699-1708, 2009.

GONZÁLEZ-MAESO, Javier *et al.* Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. **Neuron**, v. 53, n. 3, p. 439–452, 1 fev. 2007.

GOODWIN, Guy M. *et al.* Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 18, p. 1637–1648, 3 nov. 2022.

GOTVALDOVÁ, Klára *et al.* Stability of psilocybin and its four analogs in the biomass of the psychotropic mushroom *Psilocybe cubensis*. **Drug Testing and Analysis**, v. 13, n. 2, p. 439–446, fev. 2021.

GUZZI, Giusy *et al.* Anatomico-physiological basis and applied techniques of electrical neuromodulation in chronic pain. **Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care**, v. 4, n. 1, p. 29, 2 maio 2024.

HALBERSTADT, Adam L. *et al.* Correlation between the potency of hallucinogens in the mouse head-twitch response assay and their behavioral and subjective effects in other species. **Neuropharmacology**, v. 167, p. 107933, 1 maio 2020.

HALBERSTADT, Adam L.; GEYER, Mark A. Characterization of the head-twitch response induced by hallucinogens in mice: Detection of the behavior based on the dynamics of head movement. **Psychopharmacology**, v. 227, n. 4, p. 727–739, jun. 2013.

HANKS, James B.; GONZÁLEZ-MAESO, Javier. Animal models of serotonergic psychedelics. **ACS chemical neuroscience**, v. 4, n. 1, p. 33–42, 16 jan. 2013.

HENDRICKS, Peter S.; JOHNSON, Matthew W.; GRIFFITHS, Roland R. Psilocybin, psychological distress, and suicidality. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 29, n. 9, p. 1041–1043, set. 2015.

HEYMANN, Roberto E. *et al.* Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 467–476, 1 jan. 2017.

HIBICKE, Meghan *et al.* Psychedelics, but Not Ketamine, Produce Persistent Antidepressant-like Effects in a Rodent Experimental System for the Study of Depression. **ACS chemical neuroscience**, v. 11, n. 6, p. 864–871, 18 mar. 2020.

HOLZE, Friederike *et al.* Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Therapy in Patients With Anxiety With and Without a Life-Threatening Illness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. **Biological Psychiatry**, v. 93, n. 3, p. 215–223, 1 fev. 2023.

HSIAO, Fu-Jung *et al.* Altered insula-default mode network connectivity in fibromyalgia: a resting-state magnetoencephalographic study. **The Journal of Headache and Pain**, v. 18, n. 1, p. 89, 23 ago. 2017.

JENSEN, Karin B. *et al.* Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. **Molecular Pain**, v. 8, p. 32, 26 abr. 2012.

KAPLAN, Chelsea M. *et al.* Association of Inflammation With Pronociceptive Brain Connections in Rheumatoid Arthritis Patients With Concomitant Fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatology**, v. 72, n. 1, p. 41–46, jan. 2020.

KAYPAK, Ayse Ceren; RAZ, Amir. Macro dosing to micro dosing with psychedelics: Clinical, social, and cultural perspectives. **Transcultural Psychiatry**, v. 59, n. 5, p. 665–674, 2022.

KIRSTEN, Thiago Berti; BERNARDI, Maria Martha. Acute toxicity of *Psilocybe cubensis* (Ear.) Sing., Strophariaceae, aqueous extract in mice. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, p. 397–402, 2010.

KOSEK, Eva *et al.* Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. **Pain**, v. 162, n. 11, p. 2629–2634, nov. 2021.

KOSELI, Eda *et al.* IUPHAR Article: Psilocybin induces long-lasting effects via 5-HT_{2A} receptors in mouse models of chronic pain. **Pharmacological Research**, v. 215, p. 107699, 1 maio 2025.

KRAUS, Scheila Iria *et al.* Pharmacological Evidence of *Eugenia Brasiliensis* Leaves in a Reserpine-Induced Fibromyalgia Model: Antinociceptive, Emotional, Anti-Inflammatory, and Neurotrophic Effects. **Molecular Neurobiology**, v. 61, n. 11, p. 9402–9415, nov. 2024.

KRYSKOW, Pamela *et al.* “The mushroom was more alive and vibrant”: Patient reports of synthetic versus organic forms of psilocybin. **Journal of Psychedelic Studies**, 29 out. 2024.

KURZBAUM, Eyal *et al.* Exploring *Psilocybe cubensis* Strains: Cultivation Techniques, Psychoactive Compounds, Genetics and Research Gaps. **Journal of Fungi**, v. 11, n. 2, p. 99, 28 jan. 2025.

KUYPERS, Kim Pc *et al.* Microdosing psychedelics: More questions than answers? An overview and suggestions for future research. **Journal of Psychopharmacology**, v. 33, n. 9, p. 1039–1057, set. 2019

LAABI, Salma *et al.* Psilocybin and psilocin regulate microglial immunomodulation and support neuroplasticity via serotonergic and AhR signaling. **International Immunopharmacology**, v. 159, p. 114940, 26 jun. 2025a.

LAABI, Salma *et al.* Psilocybin and psilocin regulate microglial immunomodulation and support neuroplasticity via serotonergic and AhR signaling. **International Immunopharmacology**, v. 159, p. 114940, 26 jun. 2025b.

LANGFORD, D. J.; BAILEY, A. L.; CHANDA, M. L.; CLARKE, S. E.; DRUMMOND, T. E.; ECHOLS, S.; GLICK, S.; INGRAO, J.; KLASSEN-ROSS, T.; LACROIX-FRALISH, M. L.; MATSUMIYA, L.; SORGE, R. E.; SOTOCINAL, S. G.; TABAKA, J. M.; WONG, D.; VAN DEN MAAGDENBERG, A. M. J. M.; FERRARI, M. D.; CRAIG, K. D.; MOGIL, J. S. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. **Nature Methods**, v. 7, n. 6, p. 447–449, jun. 2010. DOI 10.1038/nmeth.1455.

LEE, Greg I.; NEUMEISTER, Michael W. Pain. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 47, n. 2, p. 173–180, abr. 2020.

LENZ, Claudius *et al.* Taking Different Roads: I -Tryptophan as the Origin of *Psilocybe* Natural Products. **ChemPlusChem**, v. 86, n. 1, p. 28–35, jan. 2021.

LOBAY, D. Rauwolfia in the Treatment of Hypertension. **Integrative Medicine**. v. 14, n. 13, p. 40-46. 2015.

LOWE, Henry *et al.* The Therapeutic Potential of Psilocybin. **Molecules**, v. 26, n. 10, p. 2948, 15 maio 2021.

LY, Calvin *et al.* Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. **Cell Reports**, v. 23, n. 11, p. 3170–3182, jun. 2018.

LYES, Matthew *et al.* Microdosing psilocybin for chronic pain: a case series. **Pain**, v. 164, n. 4, p. 698–702, 1 abr. 2023.

MACCALLUM, Caroline A. *et al.* Therapeutic use of psilocybin: Practical considerations for dosing and administration. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 1040217, 1 dez. 2022.

MACFARLANE, G. J. *et al.* EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 2, p. 318–328, fev. 2017.

MADSEN, Martin K. *et al.* Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 44, n. 7, p. 1328–1334, jun. 2019.

MATSUSHIMA, Yoshihiro *et al.* Effects of *Psilocybe argentipes* on Marble-Burying Behavior in Mice. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 73, n. 8, p. 1866–1868, 23 ago. 2009.

MECHAN, A.O.; *et al.* A comparison between Dark Agouti and Sprague–Dawley rats in their behaviour on the elevated plus-maze, open-field apparatus and activity meters and their response to diazepam. **Psychopharmacology**, v. 159, p. 188–195. 2002.

Migliorini F, Maffulli N, Eschweiler J, Baroncini A, Bell A, Colarossi G. Duloxetine for fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. **J Orthop Surg Res**. 17 jul. 2023.

MIRALLES, Antonio *et al.* High-affinity binding of β -carbolines to imidazoline I2B receptors and MAO-A in rat tissues: Norharman blocks the effect of morphine withdrawal on DOPA/noradrenaline synthesis in the brain. **European Journal of Pharmacology**, v. 518, n. 2–3, p. 234–242, ago. 2005.

NACIONAL, Imprensa. **RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 404, DE 21 DE JULHO DE 2020 - RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 404, DE 21 DE JULHO DE 2020 - DOU - Imprensa Nacional**. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou>>. Acesso em: 7 ago. 2025.

NAGAKURA, Y.; OE, T.; AOKI, T.; MATSUOKA, N. Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression: A putative animal model of fibromyalgia. **Pain**, 146, n. 1-2, p. 26-33, 2009.

NAPADOW, Vitaly *et al.* Brief Report: Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism**, v. 64, n. 7, p. 2398–2403, jul. 2012.

NICHOLS, David E. Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. **The Journal of Antibiotics**, v. 73, n. 10, p. 679–686, out. 2020.

OKAMOTO, Keiichiro *et al.* 5-HT2A receptor subtype in the peripheral branch of sensory fibers is involved in the potentiation of inflammatory pain in rats. **Pain**, v. 99, n. 1, p. 133–143, set. 2002.

PAROLI, Marino *et al.* Inflammation, Autoimmunity, and Infection in Fibromyalgia: A Narrative Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 11, p. 5922, 29 maio 2024.

PEPE, Marco *et al.* A journey with psychedelic mushrooms: From historical relevance to biology, cultivation, medicinal uses, biotechnology, and beyond. **Biotechnology Advances**, v. 69, p. 108247, 1 dez. 2023.

POLITO, Vince; STEVENSON, Richard J. A systematic study of microdosing psychedelics. **PLOS ONE**, v. 14, n. 2, p. e0211023, 6 fev. 2019.

PRELLER, Katrin H. *et al.* Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT_{2A} receptor. **eLife**, v. 7, p. e35082, 25 out. 2018.

RAJA, Srinivasa N. *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976–1982, 1 set. 2020.

RAMOS, José Oswaldo de Oliveira Júnior; Júlia Villegas Campos. Adherence to fibromyalgia treatment: challenges and impact on the quality of life. **Adherence to fibromyalgia treatment: challenges and impact on the quality of life**, v. 2, n. 1, p. 81–87, 28 jul. 2020.

RAY, Thomas S. Psychedelics and the Human Receptorome. **PLoS ONE**, v. 5, n. 2, p. e9019, 2 fev. 2010.

REXED, Bror. A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 100, n. 2, p. 297–379, abr. 1954.

RISCALA, Maria. Chá de cogumelo. Kayamind, dez. 2023. Disponível em: <https://kayamind.com/cha-de-cogumelo/>. Acesso em: 2 dez. 2025.

RODRIGUES-AMORIM, Daniela *et al.* A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Tolerability of Duloxetine. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, p. 554899, 23 out. 2020.

RUSSO, Ethan B. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No “Strain,” No Gain. **Frontiers in Plant Science**, v. 9, p. 1969, 9 jan. 2019.

SCHOLZ, Joachim; WOOLF, Clifford J. Can we conquer pain? **Nature Neuroscience**, v. 5, n. S11, p. 1062–1067, nov. 2002.

SEKSSAOUI, Mehdi *et al.* Antidepressant-like effects of psychedelics in a chronic despair mouse model: is the 5-HT_{2A} receptor the unique player? **Neuropsychopharmacology**, v. 49, n. 4, p. 747–756, mar. 2024.

SHAHAR, Orr *et al.* Effect of chemically synthesized psilocybin and psychedelic mushroom extract on molecular and metabolic profiles in mouse brain. **Molecular Psychiatry**, v. 29, n. 7, p. 2059–2073, jul. 2024.

SHENG, J. *et al.* The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. **Neural Plast**, 9724371, 2017.

SHERWOOD, Alexander M. *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of Tryptamines Found in Hallucinogenic Mushrooms: Norbaeocystin, Baeocystin, Norpsilocin, and Aeruginascin. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 2, p. 461–467, 28 fev. 2020.

SIRACUSA, Rosalba *et al.* Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 8, p. 3891, 9 abr. 2021.

SLUKA, Kathleen A.; CLAUW, Daniel J. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. **Neuroscience**, v. 338, p. 114–129, dez. 2016.

STERU, L.; *et al.* The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, p.367–370. 1985.

STRAUSS, Dana *et al.* Research abuses against people of colour and other vulnerable groups in early psychedelic research. **Journal of Medical Ethics**, p. medethics-2021-107262, 12 jul. 2021.

SÜDHOF, Thomas C.; STARKE, Klaus (ORGS.). **Pharmacology of Neurotransmitter Release**. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008. v. 184

Terminology | International Association for the Study of Pain. International Association for the Study of Pain (IASP), [S.d.]. Disponível em: <<https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>>. Acesso em: 2 ago. 2025

The fine art of psychedelic mushroom cultivation — Ed Rosenthal. Disponível em: <<https://www.edrosenthal.com/ask-ed-blog/psychedelic-fungi>>. Acesso em: 22 ago. 2025.

THIBAUT, Karine *et al.* Serotonin 5-HT_{2A} receptor involvement and Fos expression at the spinal level in vincristine-induced neuropathy in the rat. **PAIN**, v. 140, n. 2, p. 305–322, 30 nov. 2008.

THOMANN, Jan *et al.* In vitro and in vivo metabolism of psilocybin's active metabolite psilocin. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, p. 1391689, 29 abr. 2024.

VAN STEENWINCKEL, Juliette *et al.* Role of spinal serotonin 5-HT_{2A} receptor in 2',3'-dideoxycytidine-induced neuropathic pain in the rat and the mouse. **PAIN®**, v. 137, n. 1, p. 66–80, 30 jun. 2008.

WASTI, Afshan Zeeshan *et al.* Fibromyalgia interventions, obstacles and prospects: narrative review. **Acta Myologica**, p. 71–81, 13 out. 2023.

WHOLECELIUM (Países Baixos). **Como Fazer Chá de Cogumelo Mágico Gelado**. 2020. Disponível em: <https://www.wholecelium.com/pt/blog/como-fazer-cha-gelado-de-cogumelos-magicos/>. Acesso em: 02 dez. 2025.

WILLINS, D. L. *et al.* Clozapine and other 5-hydroxytryptamine-2A receptor antagonists alter the subcellular distribution of 5-hydroxytryptamine-2A receptors in vitro and in vivo. **Neuroscience**, v. 91, n. 2, p. 599–606, jun. 1999.

WILLNER, P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. **Neuropsychobiology**, p.52, p.90–110. 2005.

WOLFE, Frederick *et al.* The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care & Research**, v. 62, n. 5, p. 600–610, maio 2010.

WOOLF, Clifford J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. **Pain**, v. 152, n. 3, p. S2–S15, mar. 2011.

WOOLF, Clifford J. What is this thing called pain? **Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 11, p. 3742–3744, 1 nov. 2010.

YOON, Choi *et al.* Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. **Pain**, v. 59, n. 3, p. 369–376, dez. 1994.

ZIMMERMANN, M. Ethical Guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. **Pain**, v. 16, n. 2, p. 109-110. 1983.

8 ANEXO

A. ANEXO I



Universidade Federal de Santa Catarina

*Comissão de Ética no
Uso de Animais*

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "POTENCIAL TERAPÊUTICO DO EXTRATO AQUOSO DE COGUMELOS *Psilocybe cubensis* NO CONTROLE DA DOR CRÔNICA E DAS COMORBIDADES ASSOCIADAS AO MODELO ANIMAL DE FRIBROMIALGIA.", protocolada sob o CEUA nº 9066210824 (ID 002931), sob a responsabilidade de **Morgana Duarte da Silva e equipe; Amanda Vasconcelos; Vinícius Alexandre WippelV; Jeane Ferreira Bachi** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Santa Catarina (CEUA/UFSC) na reunião de 07/01/2025.

We certify that the proposal "THERAPEUTIC POTENTIAL OF AQUEOUS EXTRACT OF *Psilocybe cubensis* MUSHROOMS IN THE CONTROL OF CHRONIC PAIN AND COMORBIDITIES ASSOCIATED WITH THE ANIMAL MODEL OF FRIBROMYALGIA.", utilizing 117 Heterogenics mice (117 females), protocol number CEUA 9066210824 (ID 002931), under the responsibility of **Morgana Duarte da Silva and team; Amanda Vasconcelos; Vinícius Alexandre WippelV; Jeane Ferreira Bachi** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Santa Catarina (CEUA/UFSC) in the meeting of 01/07/2025.

Finalidade da Proposta: Pesquisa

Vigência da Proposta: de 01/2025 a 10/2026 Área: Ciências Fisiológicas

Origem: Biotério Central

Espécie: Camundongos heterogênicos

Linhagem: Swiss

sexo: Fêmeas

idade: 45 a 60 dias

Quantidade: 117

Peso: 25 a 30 g

Florianópolis, 10 de janeiro de 2025

Juliano Ferreira

V

Juliano Ferreira
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de Santa Catarina

Vanessa Rafaella Foletto da Silva
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de Santa Catarina



B ANEXO II

Os 10 itens essenciais

Estes itens são o mínimo a ser incluído em um manuscrito. Sem estas informações, leitores e revisores não serão capazes de avaliar a confiabilidade dos resultados.

Desenho do Estudo	1	Para cada experimento, descreva detalhes resumidos do desenho do estudo: - Os grupos comparados, incluindo o(s) grupo(s) controle. Se um grupo controle não foi usado, isto deve ser justificado. - A unidade experimental (ex: um único animal, uma ninhada, ou uma gaiola de animais).
Tamanho da amostra	2	- Especifique o número exato de unidades experimentais alocadas em cada grupo, e o número total em cada experimento. Indique também o número total de animais utilizados. - Explique como o tamanho da amostra foi definido. Descreva os detalhes do cálculo amostral, caso ele tenha sido realizado.
Crítérios de inclusão e exclusão	3	- Descreva quaisquer critérios utilizados para inclusão e exclusão de animais (ou unidades experimentais) durante o experimento, e de dados durante a análise. Especifique se estes critérios foram definidos a priori. Se nenhum critério foi definido, declare explicitamente. - Para cada grupo experimental, relate quaisquer animais, unidades experimentais ou dados não incluídos na análise e explique por que foram excluídos. Caso não haja exclusões, declare explicitamente. - Para cada análise, relate o valor exato do n em cada grupo experimental.
Randomização	4	- Declare se foi utilizada randomização para alocar as unidades experimentais nos grupos controle e tratado. Caso tenha sido, descreva o método utilizado para gerar a sequência de randomização. - Descreva a estratégia utilizada para minimizar potenciais variáveis de confusão, como a ordem dos tratamentos e medidas ou a localização dos animais/gaiolas no biotério. Se variáveis de confusão não foram controladas, declare explicitamente.
Cegamento	5	Descreva quem estava ciente da alocação das unidades experimentais nos grupos nos diferentes momentos do experimento (durante a alocação, condução do experimento, avaliação dos desfechos e análise de dados).
Desfechos	6	- Defina claramente todos os desfechos avaliados (ex: morte celular, marcadores moleculares ou mudanças comportamentais). - Para estudos que testam hipóteses, especifique o desfecho primário, ou seja, o desfecho utilizado para determinar o tamanho da amostra.
Métodos estatísticos	7	- Descreva em detalhes os métodos estatísticos usados em cada análise, incluindo o software utilizado. - Descreva quaisquer métodos usados para avaliar se os dados atendem às premissas da abordagem estatística, e o que foi feito caso elas não tenham sido atendidas.
Animais experimentais	8	- Descreva detalhes apropriados à espécie sobre os animais utilizados, incluindo espécie, linhagem e sublinhagem, sexo, idade ou estágio de desenvolvimento e, caso seja relevante, peso. - Descreva informações adicionais relevantes sobre a procedência dos animais, estado de saúde/ imunidade, modificações genéticas, genotipagem, e quaisquer procedimentos prévios.
Procedimentos experimentais	9	Para cada grupo experimental, incluindo controles, descreva os procedimentos com detalhes suficientes para permitir que outros os repitam, incluindo: - O que foi feito, como foi feito e o que foi utilizado. - Quando e com que frequência. - Onde (incluindo detalhes de quaisquer períodos de aclimação). - Por quê (justifique os procedimentos).
Resultados	10	Para cada experimento conduzido, incluindo replicações independentes, relate: - Estatísticas resumidas/descriptivas para cada grupo experimental, com uma medida de variabilidade quando aplicável (ex: média e desvio-padrão, ou mediana e amplitude). - Se aplicável, o tamanho de efeito com um intervalo de confiança.

C ANEXO III



**Ministério do Meio Ambiente
CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO**

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Comprovante de Cadastro de Acesso

Cadastro nº A68D263

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro:	A68D263
Usuário:	Morgana D Silva
CPF/CNPJ:	008.394.119-36
Objeto do Acesso:	Patrimônio Genético
Finalidade do Acesso:	Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico

Espécie

Psilocybe cubensis

Título da Atividade:	POTENCIAL TERAPÊUTICO DO EXTRATO AQUOSO DE COGUMELOS Psilocybe cubensis NO CONTROLE DA DOR
----------------------	---

Equipe

Morgana D Silva	UFSC
Vinícius Alexandre Wippel	UFSC
Marcelo Fiorani	Pessoa Física / Privado

Parceiras Nacionais

56.294.868/0001-04 / 56.294.868 SHENIA UEZ

Resultados Obtidos

Divulgação de resultados em meios científicos ou de comunicação